

# Movement Disorders



Highlights from the Official Journal of the Movement Disorder Society

## Full Articles

### P. 2

パーキンソン病の臨床的進行速度：前向き研究

### P. 10

パーキンソン病における punding の有病率

## Abstracts

### P. 14

パーキンソン病患者の巧緻運動機能に対する視床下部および淡蒼球を標的とした一側深部脳刺激の効果

### P. 15

パーキンソン病のすくみ足に対するカフェインの効果

### P. 16

運動障害患者のうつ病症状：パーキンソン病、ジストニア、本態性振戦の比較

### P. 18

早期パーキンソン病における悪性黒色腫：DATATOP 試験

### P. 19

抗 Hu 抗体陽性の傍腫瘍性脳脊髄炎で認められる孤立性前頭葉性平衡障害

### P. 20

多系統萎縮症患者の被殻における神経細胞脱落の細胞型特異性

### P. 22

プライマリケア診療におけるレストレスレッグス症候群の診断指標：DESYR 試験

### P. 24

パーキンソン病のコスト予測

### P. 25

嗅覚障害は特発性パーキンソン病の初発徴候の可能性がある

### P. 26

Wearing-off 現象のみられるパーキンソン病患者の発汗

### P. 28

若年発症型の一次性頸部ジストニア

### P. 30

パーキンソン病における STN-DBS 後の長期認知機能プロフィールと認知症の発生率

### P. 32

心筋の交感神経変性はパーキンソン病の臨床型と相関する

### P. 34

CERE-120(ヒト neurturin 遺伝子を持つ AAV2 ベクター)の線条体内注入により高齢サルの上肢のドーパミン作動性黒質線条体系の活性が増強される

### P. 36

パーキンソン病におけるすくみ現象 (freezing) の予測因子：患者 6,620 例の調査

# Movement Disorders



Official Journal of the Movement Disorder Society

EDITORS-IN-CHIEF

**Günther Deuschl, MD**

Department of Neurology  
Christian-Albrechts University  
Schittenhelmstrasse 10  
Kiel D-24105, Germany  
Phone: 49-431-597-8817  
Fax: 49-431-597-8818

E-mail: [movementdisorders.east@neurologie.uni-kiel.de](mailto:movementdisorders.east@neurologie.uni-kiel.de)

**Christopher G. Goetz, MD**

Neurology, Suite 755  
Rush University Medical Center  
1725 W. Harrison Street  
Chicago, IL 60612  
Phone: 1-312-942-8010  
Fax: 1-312-563-2024

E-mail: [MovementDisordersJournal\\_West@rush.edu](mailto:MovementDisordersJournal_West@rush.edu)

BASIC SCIENCE REVIEWS  
SUB-SPECIALTY EDITOR

**Etienne Hirsch**  
Paris, France

HISTORICAL REVIEWS  
SUB-SPECIALTY EDITOR

**Andrew J. Lees**  
London, United Kingdom

CLINICAL REVIEWS  
SUB-SPECIALTY EDITOR

**David Burn**  
Newcastle upon Tyne, United Kingdom

## INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

**Richard P. Allen**  
Arnold, Maryland, USA

**Angelo Antonini**  
Monza, Italy

**Alim L. Benabid**  
Grenoble, France

**Catherine Bergeron**  
Toronto, Ontario, Canada

**Kailash Bhatia**  
London, United Kingdom

**Bastiaan Bloem**  
Nijmegen, The Netherlands

**Vincenzo Bonifati**  
Rotterdam, The Netherlands

**Helen M. Bronte-Stewart**  
Stanford, California, USA

**Marie-Françoise Chesselet**  
Los Angeles, California, USA

**Carlo Colosimo**  
Rome, Italy

**Nico Diederich**  
Luxembourg City, Luxembourg

**Richard C. Dodel**  
Bonn, Germany

**Bruno Dubois**  
Paris, France

**Murat Emre**  
Istanbul, Turkey

**Hubert Henry Fernandez**  
Gainesville, Florida, USA

**Victor Fung**  
Westmead, Australia

**Oscar Gershanik**  
Buenos Aires, Argentina

**Nir Giladi**  
Tel Aviv, Israel

**John Timothy Greenamyre**  
Atlanta, Georgia, USA

**Donald Grosset**  
Glasgow, United Kingdom

**Regina Katzenschlager**  
Vienna, Austria

**Christine Klein**  
Luebeck, Germany

**Jeffrey H. Kordower**  
Chicago, Illinois, USA

**Patricia Limousin-Dowsey**  
London, United Kingdom

**Hiroshi Matsuda**  
Saitama, Japan

**Joel S. Perlmutter**  
St. Louis, Missouri, USA

**Stephen G. Reich**  
Baltimore, Maryland, USA

**Ludger Schoels**  
Tuebingen, Germany

**Anette Schrag**  
London, United Kingdom

**Harvey S. Singer**  
Baltimore, Maryland, USA

**Glenn T. Stebbins**  
Chicago, Illinois, USA

**Barbara C. Tilley**  
Charleston, South Carolina, USA

**Yoshikazu Ugawa**  
Tokyo, Japan

**Francesc Valldeoriola**  
Barcelona, Spain

**Valerie Voon**  
Bethesda, Maryland, USA

**Thomas T. Warner**  
London, United Kingdom



**Blackwell  
Publishing**

Published by Blackwell Publishing KK

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission of the copyright owner.

This material is supported by an educational grant from Nippon Boehringer Ingelheim Co., Ltd. for the purpose of furthering medical education in Japan.

Japanese edition 2007

ISSN 1881-8056

© Blackwell Publishing KK

Tokyo Office: Frontier Koishikawa Bldg. 4F, 1-28-1 Koishikawa, Bunkyo-ku, Tokyo 112-0002, Japan

Telephone: 81-3-3830-1221 Fax: 81-3-5689-7276

Internet site: <http://www.blackwellpublishing.com>

e-mail: [japan@asia.blackwellpublishing.com](mailto:japan@asia.blackwellpublishing.com)

Printed and bound in Japan by Souei Co., Ltd.

Blackwell Publishing

Vice President, Corporate Sales, Asia-Pacific: Michael Brunke

Production Manager: Reiko Uchida

Production Editor: Yukiko Takahashi

# Movement Disorders



*Highlights from the Official Journal of the Movement Disorder Society*

日本語版 Vol.1 No.2 October 2007

## 監修

水野 美邦 順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院 院長

## 編集委員 (五十音順)

梶 龍兒 徳島大学医学部神経内科 教授

近藤 智善 公立大学法人和歌山県立医科大学神経内科 教授

野元 正弘 愛媛大学大学院医学系研究科病態治療内科 教授

服部 信孝 順天堂大学医学部脳神経内科 教授

山本 光利 香川県立中央病院神経内科 主任部長

# パーキンソン病の臨床的進行速度： 前向き研究

## Rate of Clinical Progression in Parkinson's Disease: A Prospective Study

\*\*\*Anette Schrag, MD, PhD, Richard Dodel, MD, MPH, Annika Spottke, MD,  
Bernhard Bornschein, MD, MPH, Uwe Siebert, MPH, MSc and Niall P. Quinn, MD, MRCP

\*Department of Clinical Neurosciences, Royal Free Hospital, University College London, London, United Kingdom,

\*\*Department of Motor Neurosciences and Movement Disorders, Institute of Neurology, University College London, London, United Kingdom

一部の臨床試験を除いては、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の臨床的進行を検討した前向きデータはほとんどなく、疾患の進行に伴う臨床的進行速度の変化については、なお議論の余地がある。本研究では、PD の臨床的進行速度について、病院ベースのサンプルとして患者 145 例を 1 年間、地域社会ベースのサンプルとして患者 124 例を 4 年間にわたり検討した。サンプルの種類と使用した臨床評価尺度に応じ、運動スコアと生活動作スコアの平均年間悪化率は、最大スコアの 2.4 ~ 7.4% の範囲であり、その標準偏差から、進行速度にはかなりの個人差があることが明らかになった。運動スコアの悪化の速度は 4 年間の追跡調査中に緩徐となり、病期が進行した患者では有意な緩徐化が認められた。生活動作スコアの悪化速度には病期における

差はみられなかったが、これは、病期が進行した患者では合併症の発現率が上昇することにより、運動障害に加えて生活動作も悪化することが反映された結果と考えられる。地域社会ベースの患者サンプルでは、追跡調査時に motor fluctuation, 幻覚, うつ病, 記憶障害, 膀胱症状が高頻度に報告されたが (すべて  $p < 0.01$ ), 病院ベースの患者サンプルでは病期が進んだ患者においてジスキネジア, motor fluctuation, 転倒, 幻覚が多くみられ、認知スコアとうつ病スコアも不良であった (すべて  $p < 0.001$ )。本研究の結果、PD 患者の運動スコアの悪化速度は疾患の進行に伴い緩徐化すると結論付けられる。しかし、生活動作は疾患の進行と、線条体以外の病的変化に関連する合併症に伴い、悪化し続ける。

*Movement Disorders* Vol. 22, No. 7, 2007, pp. 938–945

**Key Word** パーキンソン病, 進行, UPDRS, 尺度

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) は慢性かつ進行性の疾患であり、患者の運動機能と非運動機能は次第に悪化し、生活動作の悪化も増していく。ただし、疾患の進行速度については臨床試験によって大きなばらつきがみられる<sup>1-11</sup>。このような変動性の原因として、臨床試験での患者選択<sup>1</sup>、薬物療法 (パーキンソン病治療薬を投与した患者では進行が遅い)<sup>1,3</sup>、追跡調査期間<sup>4</sup>、患者サブグループの存在<sup>1,12,13</sup>が挙げられており、進行の遅い患者サブグループの存在を示すエビデンスが得られている<sup>12,13</sup>。PD 患者の黒質線条体ドパミン作動性部位を視覚化および定量化する手段として、<sup>[123I]β-CIT SPECT</sup> または <sup>[18F]DOPA PET</sup> を用いた機能的画像検査では、年間進行

速度が 2.4 ~ 13% と報告されており<sup>14-24</sup>、運動症状の進行速度のばらつきが反映される結果となっている。また、一部の研究では、疾患の進行に伴い進行速度が次第に低下することが示唆されている<sup>14,15,25,26</sup>。一方、PET および SPECT 上の線条体機能は臨床的な動作緩慢スコアと高い相関を示すにもかかわらず<sup>27</sup>、線条体機能障害の進行と臨床的進行の相関は低いことが報告されている<sup>15,20,22,28</sup>。また、<sup>[123I]β-CIT SPECT</sup> における線条体の放射線取り込み量の減少と Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) のスコアの変化量については、1 試験で中程度の相関が認められているにすぎない<sup>29</sup>。この他、方法論上の多くの理由から<sup>30-32</sup>、疾患進行の指標としては機能的

画像検査は妥当ではないという批判がある<sup>30,31,33-35</sup>。したがって、現在でも、疾患の進行の判断基準としては臨床的な進行程度が用いられている。PDの進行に関する情報は、パーキンソン病治療薬の臨床試験の事後解析、レボドパ（L-ドパ）開発前後のデータに関する後向き解析である程度得られているが、疾患の進行に関する後向き解析は信頼性が低く、バイアスの影響を受けやすいと考えられ、また、臨床試験は選択した患者集団のみを対象としている。したがって本研究では、PDの臨床的進行速度について、病院ベースの患者サンプルで1年間、地域社会ベースの患者サンプルを用いて4年間の2つの前向き研究のデータを報告し、疾患の進行に伴い運動障害の進行速度が低下するか否かを検討する。

## 対象および方法

### 対象

#### 病院ベースの患者サンプル

2ヵ所の運動障害およびPD外来、2人の神経内科開業医、および12人の一般開業医から、「PDの可能性が高い (probable PD)」との臨床基準<sup>36</sup>を満たす患者145例を登録し、各種質問票への回答を依頼した (後述)。いずれの患者も1人の神経内科医によって加療され、評価を受けた<sup>37</sup>。人口統計学的特性と幻覚・転倒・motor fluctuation・ジスキネジアの有無に関する追加情報を収集した。男性は97例、女性は48例であった。平均年齢 (±SD) は67.3 ± 9.6歳 (範囲: 37 ~ 94)、発症時の平均年齢は57.6 ± 12.0歳 (範囲: 14 ~ 76)、試験登録時の平均罹病期間は9.3 ± 7.4年 (範囲: 0.9 ~ 35.6)であった。1年後、同じ医師が同じ尺度で患者を評価した。患者64例 (44%)にはmotor fluctuationがみられ、評価は「on」の時点でを行った。

#### 地域社会ベースの患者サンプル

ロンドン地区のパーキンソン病有病率を検討する地域集団研究において、「PDの可能性が高い (probable PD)」との基準を満たした患者124例を対象とした<sup>38</sup>。詳細な聞き取り調査と検査 (数種の臨床評価尺度を含む) を実施した (後述)。患者と介護者から臨床的特徴を聴取し、チェックリストに記入した。同意が得られた患者に一連の質問票を渡し、2週間以内に提出するよう依頼した。12ヵ月後と4年後にも再び同じ質問票を送付した。この

地域社会ベースの患者サンプルに含まれる患者の大多数は、研究者らによる臨床的な経過観察を受けなかった。

### 評価尺度

病院ベースの患者サンプルではベースライン時と1年後の追跡調査時に Hoehn and Yahr (HY) Scale<sup>39</sup>、UPDRS<sup>40</sup>、Mini Mental State Examination (MMSE)<sup>41</sup>、ベックうつ病評価尺度 (Beck Depression Inventory; BDI)<sup>42</sup> を評価した。本稿ではUPDRS Part II (ADL) および Part III (運動) のデータを提示する。Part II (ADL) に関する部分は、「on」時と「off」時に分けて記載した。

地域社会ベースの患者サンプルではベースライン時にHY Scale, UPDRS, Schwab and England (SE) Scale, MMSE を評価した。自己記入式のHY Scale および SE Scale への回答を患者に依頼した。臨床医および患者による評価の一致度は高かった (級内相関係数はHY Scaleで0.70, SE Scaleで0.82)<sup>43</sup>。患者にはBDIと過去3ヵ月以内の合併症 (転倒、振戦以外の不随意運動、服薬によるmotor fluctuation, 膀胱障害、幻覚、記憶障害) に関する質問にも回答するよう依頼した。1年後と4年後の追跡調査では、すべての生存患者に自己記入式HY Scale および SE Scale, BDI, 過去3ヵ月間のPD症状と合併症に関する質問票を送付した。

薬物療法の変化に関する評価では、L-ドパ換算用量 (L-dopa equivalent units; LEU) を次のように計算した: L-ドパ×1; エンタカポン×1/3; プロモクリプチン×10; カベルゴリン, プラミベキソール, またはlisuride×67; ロピニロール×100; ペルゴリド×8; apomorphine (単位: mg)。

両研究は各施設の治験審査委員会に承認され、すべての患者からインフォームドコンセントを取得した。

### 統計解析

すべての連続変数について散布図とKolmogorov-Smirnov検定で正規性を検討し、必要に応じて平均値、標準偏差、中央値、範囲を示した。カテゴリ変数についてはパーセンテージを計算した。進行速度は直線勾配で示し、追跡調査時とベースライン時のスコアの差を追跡調査期間 (年数) で除して算出した (単位: スコア/年)。異なる評価尺度間での比較を可能とするため、各尺度の変化量をその最大スコアに対するパーセンテージで示し、標準化した (単位: %)。最大スコアと比較した変化率を採用したのは、ベースライン時のスコアが低い場合に変化率が見か

け上高くなるのを避けるためである（例えば、ベースライン時のスコアが2で、その後3に変化した場合は50%の変化、40から48に変化した場合は20%の変化となってしまうため）。

次に、ベースライン時のHY Scale および UPDRS のスコアに基づき、病期と進行速度の関係を比較、検討した。この比較では、UPDRS Part III のスコアを高重症度スコア群（ $\geq 30$ ）と低重症度スコア群（ $< 30$ ）に分けた。正規分布する連続変数の比較には分散分析を、順序変数または正規分布しない連続変数の比較にはノンパラメトリック検定を用いた。カテゴリーデータはカイ二乗検定、また総数が少ないカテゴリーデータはフィッシャー検定で比較した。間隔データについては Spearman の順位相関係数を計算した。評価尺度の天井効果によって、比較的進行した病期で見かけ上進行速度が遅く算出されるのを避けるため、進行速度の比較では、追跡調査時の最大値到達患者を除外した解析も実施した（病院ベースの患者サンプルではHY Scale については13%の患者を除外、UPDRS Part II については2%の患者を除外、UPDRS Part III については除外例なし。地域社会ベースの患者サンプルではHY Scale については16%、SE Scale については9%の患者を除外）。最大値到達患者を除外した解析においても、結果は変化しなかった。

## 結 果

病院ベースの患者サンプルとして参加した患者のうち、145 例がベースライン時の評価を受け、128 例が1年後の再評価を受けた。再評価を受けなかった患者のうち、6 例は死亡し、2 例は深部脳刺激療法を受け、残りの患者は連絡がとれなかったか、参加を辞退していた。追跡調査に参

**TABLE 1.** Comparisons of disease severity over one yr in the clinic-based sample (means, SD)

	Baseline	One yr	P-value
No. of completed questionnaires	128	128	
Hoehn and Yahr score	2.8 (1.1)	3.1 (1.0)	<0.0001
UPDRS motor score	31.0 (21.8)	33.9 (21.3)	0.004
UPDRS ADL score (off)	17.3 (11.5)	18.8 (12.9)	<0.0001
UPDRS ADL score (on)	12.4 (10.3)	15.2 (11.4)	<0.0001
UPDRS complications score	3.7 (3.8)	3.9 (3.9)	ns
Mini mental state examination (MMSE)	25.6 (6.2)	25.4 (7.9)	ns
Beck depression inventory (BDI)	10.3 (6.8)	9.3 (6.0)	0.04
Levodopa equivalent units	500 (407.3)	500.3 (324.8)	ns

加した患者群の人口統計学的特性とベースライン時の特性は、追跡調査に参加しなかった患者群と同等であった。

地域社会ベースの患者サンプルでは、患者 82 例がベースライン評価時に質問票に回答した。また、64 例が1年後、68 例が4年後の追跡調査時の質問票に回答し、3 回の質問票すべてに回答したのは49 例であった。1年後の時点では、19 例が死亡、9 例が参加を辞退し、32 例が無回答であった。4年後の時点では、29 例が死亡、10 例が参加を辞退し、17 例が無回答であった。1年後の時点で質問票に回答した患者は、無回答の患者よりもベースライン時の年齢が低く（ $p = 0.006$ ）、MMSE は高かったが（ $p < 0.001$ ）、HY Scale、UPDRS、SE Scale のスコアは同様であった。4年後に回答した患者も、無回答の患者よりもベースライン時の年齢が低く（ $p < 0.05$ ）、BDI のスコアが低かったが（ $p < 0.05$ ）、ベースライン時のHY Scale、UPDRS、MMSE、SE Scale は同様であった。

## 症状の進行

病院ベースの患者サンプルでは、HY Scale のスコア、UPDRS Part III のスコア、「on」時および「off」時のUPDRS Part II のスコアで評価した疾患重症度が12 ヶ月間で有意に悪化した（Table 1）。地域社会ベースの患者サンプルでは、HY Scale のスコアと SE Scale のスコアが1年間および4年間で有意に悪化した（Table 2）。病院ベースの患者サンプルでは、MMSE および UPDRS Part IV（合併症）のスコアの有意な変化は認められなかった。BDI で測定したスコアは、病院ベースの患者サンプルではわずかに改善

**TABLE 2.** Comparisons of disease severity ratings over four yr in the community-based sample

	Disease severity ratings in those who completed the 1 yr questionnaire (means, SD)			Disease severity ratings in those who completed the 4 yr questionnaire		
	Baseline	1 yr	P-value	Baseline	4 yr	P-value
No. of completed questionnaires	64	64	—	68	68	—
Self-administered Hoehn and Yahr score	2.2 (0.9) <sup>a</sup>	2.5 (0.9) <sup>a</sup>	0.03	2.2 (1.0) <sup>a</sup>	2.8 (1.3) <sup>a</sup>	0.004
Self-administered Schwab and England score	81.7 (18.2) <sup>a</sup>	71.9 (22.3) <sup>a</sup>	0.001	81.7 (17.06) <sup>a</sup>	64.4 (29.0) <sup>a</sup>	<0.0001
Beck depression inventory (BDI)	9.9 (10.2) <sup>b</sup>	10.2 (9.3) <sup>b</sup>	ns	9.9 (11.2) <sup>b</sup>	10.2 (10.2) <sup>b</sup>	ns

<sup>a</sup>Mean (standard deviation). <sup>b</sup>Median (range).

したが、地域社会ベースの患者サンプルでは変化しなかった。病院ベースの患者サンプルでは、1年後の追跡調査において、自己報告に基づく合併症発現率の有意な変化はみられなかった。しかし、地域社会ベースの患者サンプルにおける4年後の追跡調査では、うつ病, motor fluctuation, 記憶障害, 膀胱障害, 幻覚の報告が有意に増加した (Table 3)。病院ベースの患者サンプルにおいて、ベースライン時と1年後のLEUは同様であった (Table 1)。

### 運動障害と生活動作の進行速度

運動障害と生活動作の年間進行速度の中央値は0～5.2%の範囲であり (Table 4), 平均値は2.4～7.4%であっ

た (Table 5)。標準偏差は大きく、運動障害の進行にはかなり大きな個人差があった。HY Scaleによる進行速度は2種類の患者サンプル間で異なり、進行速度の差が示唆された。また、同一サンプル内でも評価尺度によって進行速度に差がみられたことから、各尺度がPDの進行を異なる観点から評価していることが示唆された。すなわち、HY Scaleは運動および主に体幹の運動障害 (axial impairment), SE Scaleは生活動作を評価していると考えられた。地域社会ベースの患者サンプルでは4年間の追跡調査が行われたが、1年後と4年後の両追跡調査を受けた患者のみを検討した場合でも、進行速度は4年間の長期追跡調査に伴って遅くなったと考えられた。

**TABLE 3.** Self-reported complications of Parkinson's disease in the community-based sample

Self-reported symptoms	Baseline (%)	1 yr (%)	P-value	4 yr (%)	P-value
Falls	32	29	Ns	30	ns
Memory difficulties	21	40	0.01	60	0.004
Bladder problems	11	— <sup>a</sup>	—	40	0.02
Depression	27	45	ns	56	0.007
Hallucinations	23	45	ns	56	ns
Involuntary movements	10	38	0.001	43	<0.001
Motor fluctuations	31	42	ns	46	ns

<sup>a</sup>data not collected.

**TABLE 4.** Progression rates for motor and disability scores

	Median (range)	
	Progression rate (in score points per yr)	Progression rate (in % of maximum possible score per yr)
Clinic-based sample		
Hoehn and Yahr change over 1 yr	0 (3.2)	0 (64.4)
UPDRS motor score over 1 yr	3.3 (59.2)	3.0 (54.8)
UPDRS ADL off score over 1 yr	1.1 (31.0)	2.1 (59.6)
UPDRS ADL on score over 1 yr	2.2 (25.3)	4.3 (48.6)
Community based sample		
Hoehn and Yahr stage change per yr		
Over 1 yr	0.2 (1.86)	4.0 (37.1)
Over 4 yr	0.06 (1.39)	1.2 (27.8)
Schwab and England score change per yr		
Over 1 yr	−5.2 (53.7)	−5.2 (53.7)
Over 4 yr	−2.7 (17.7)	−2.7 (17.7)

**TABLE 5.** Standardised progression rates for motor scores per yr by disease severity at baseline (means and SD)

		Hoehn and Yahr stage 1-2.5	Hoehn and Yahr stage 3-5	P-value*	UPDRS <30	UPDRS ≥30	P-value*	Total
% Change in UPDRS III / yr over 1 yr (clinic-based sample)	Mean	5.1 (9.1)	0.35 (10.5)	0.02	5.8 (8.5)	−2.5 (10.4)	<0.0001	2.4 (10.1)
	Median	5.3	2.2		5.8	−0.5		3.0
% Change in HY / yr over 1 yr (clinic-based sample)	Mean	12.7 (12.4)	2.1 (9.4)	<0.0001	9.5 (12.8)	4.4 (10.6)	0.02	7.4 (12.2)
	Median	19.2	0		0	0		0
% Change in HY score/yr over 1 yr (community-based sample)	Mean	5.0 (8.9)	1.9 (10.3)	ns	4.6 (9.6)	3.4 (13.1)	ns	3.7 (9.4)
	Median	4.4	0		2	0		4.0
% Change in HY score/yr over 4 yr (community-based sample)	Mean	13.5 (23.5)	5.0 (20.3)	ns	2.6 (3.7)	0.5 (8.3)	ns	2.27 (5.2)
	Median	2.6	0		2.6	0		1.2

UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale. SD, standard deviation. \*Mann-Whitney test.

## ベースライン時の疾患重症度別にみた進行速度

疾患の進行に伴い、運動症状の進行速度が遅くなったか否かを調べるため、ベースライン時の病期で層別化した標準化進行速度を検討した。ベースライン時のHY ScaleまたはUPDRS Part IIIのスコアが低い患者は、ベースライン時の疾患重症度が高い患者よりも、運動障害が大きく進行した (Table 5)。しかし、有意差が認められたのは病院ベースの患者サンプルのみであった。

生活動作の進行について、病院ベースの患者サンプルでは「off」時のUPDRS Part II、地域社会ベースの患者サンプルではSE Scaleで評価した場合、ベースライン時の重症度で分類した患者群間に統計学的な有意差は認められなかった。

病院ベースの患者サンプルでPD合併症を検討すると、疾患が比較的進行した患者ではジスキネジア、motor fluctuation、転倒、幻覚の発現率が有意に高く、MMSEおよびBDIスコアが不良であり (すべて  $p < 0.001$ )、追跡調査時には、転倒、ジスキネジア、motor fluctuationが多くみられ、MMSEスコアが低かった (すべて  $p < 0.05$ )。地域社会ベースの患者サンプルでは、病期が進んだ患者はmotor fluctuationおよび転倒の発現率が高く、MMSEおよびBDIのスコアが不良であった (すべて  $p < 0.05$ )。

## 考 察

本研究は、自然状態下の患者において、PDの臨床的進行速度とベースライン時の病期との関係、また経時的な疾患経過について検討した最初の研究である。

### 進行速度

本研究では、最大スコアと比較して標準化した場合、臨床的重症度の1年間の平均進行速度は2.4～7.4%の範囲であった。以前の研究では、年間の臨床的進行速度の変動範囲は最大スコアの0.5～8.9%と報告されており、今回の結果はこの値とほぼ同じである。また、ドパミン系作動薬投与患者を対象とした大部分の研究では、平均進行速度は最大スコアの約3.5～4%と報告されている<sup>1,3-5,8,9,44-46</sup>。また、4年間および8年間の長期研究<sup>7,45</sup>では、UPDRS Part IIIのスコアの進行速度はこれよりも遅かったと報告されている。追跡調査期間が異なるため今回の研究と直接比較することはできないが、これらのデータから、追跡調査期間が長期化するほど年間進行速度が

遅くなることが示唆されており、我々の結果と一致する。別の地域社会ベースの研究で報告されたHY Scaleの年間進行速度は、我々の結果と同様であり、最大スコアの3.5%であった<sup>47</sup>。同じ研究において、UPDRS Part IIIのスコアの年間進行速度は最大スコアの1.8%の悪化に相当しており、UPDRS Part IIのスコアは1年間に最大スコアの3.1%悪化した。また、認知スコアは低下し、motor fluctuationとジスキネジアは増加したが、BDIのスコアは変化しなかった。この研究ではさらに長い追跡調査が行われ、最新報告では、UPDRS Part IIIのスコア、HY Scaleのスコア、UPDRS Part IIのスコア、SE Scaleのスコアの年間進行速度はそれぞれ3.1%、3.2%、3.5%、3.5%であった<sup>11</sup>。これらの知見は本研究の知見と同等である。本研究を含むほとんどの研究では、評価尺度によって進行速度にわずかな差がみられた。この理由として、各尺度の評価内容が異なることはもちろん、各尺度の臨床測定基準の違いも関与していると考えられる。例えば、SE Scaleが生活動作を評価するのに対し、HY ScaleおよびUPDRS Part IIIは運動機能を評価する。

本研究で検討した2種類の患者サンプルでは、進行速度に差がみられた。地域社会ベースの患者サンプルでは、薬物療法中の患者を対象とした以前の研究結果よりも、進行速度がわずかに速かった。しかし、本患者群では、L-ドパに換算した薬物投与量の中央値が比較的小さく (中央値400、範囲300 mg/日)、患者の大多数は研究者による臨床治療下になかった。以前に報告された一連の患者は専門病院で治療を受けていたため、今回の患者はこれらの患者よりも薬剤の投与量が少なかった可能性がある。病院ベースの患者サンプルにおけるUPDRS Part IIIのスコアの進行速度は、DATATOP試験におけるdeprenyl投与患者の「生存患者」群<sup>1</sup>、および対症療法を受けた患者の研究<sup>3,4</sup>で認められた結果と同様であった。

### 疾患の進行と運動症状の進行速度

本研究の結果から、HY ScaleおよびUPDRS Part IIIのスコアで評価した場合、運動症状の進行速度は疾患の進行および追跡調査期間の長期化に伴って低下したことが明らかになった。この結果は、以前の臨床的横断研究や早期疾患の研究と一致している<sup>3-5,8,10</sup>。また、早期患者では線条体の神経細胞の脱落が速やかに進行することを示した以前の病理所見に一致し<sup>48</sup>、機能的画像検査の結果も再現されている。Bruckeら<sup>14</sup>は、<sup>[123I]</sup>β-CIT SPECTを

用い、罹病期間が長く受容体結合率が低い患者では進行速度が遅く (2.4%)、罹病期間が短く受容体結合率の高い患者では進行速度が速い (7.1%) ことを報告している。Bruckeらはこれらの知見から、PDの進行は曲線的な経過をたどり、発症から数年後には頭打ちになるとともに、線条体の領域によってその時期が異なることを示唆した。同様の結果は Schwarzら<sup>25</sup>も報告しており、<sup>[123I]IPT SPECT</sup>を用い、7.5年間の進行に伴いドパミン輸送体結合の消失が急激に減少したことを認めている。Heissと Hilker<sup>26</sup>は、6年間にわたり被殻の<sup>[18F]DOPA PET Ki</sup>結合が減少し、ベースライン時のKi値と相関したことを報告している。Heissと Hilkerは、この知見について、病期の進行とともにドパミン作動性ニューロンの変性速度の低下と解釈した。しかし一方では、PETおよびSPECTのデータは臨床的パラメータと相関しないことが指摘されている。ただし、CALM試験ではUPDRSのスコアとの中程度の相関が報告されている ( $r = -0.4$ ,  $p = 0.001$ )<sup>29</sup>。本研究の知見は、病院と地域に基づく2種類の患者サンプルから得たものであり、線条体のドパミン作動性機能に関する機能的画像検査の結果を裏付けるもので、病期の進行および追跡調査の長期化に伴い進行速度の低下がみられた。すなわち、線条体が比較的良好に機能している早期の患者は、線条体の機能障害が進行した患者よりも、悪化しやすいことが示されている。我々が得た結果は、様々な評価尺度 (HY Scale および UPDRS Part III) を使用したこと、2種類の患者サンプルで同様の知見が得られたこと、また、病期の進行のみならず時間が経つにつれて進行速度の低下が認められたことなど、多数の解析によってしっかりと裏付けられている。ただし、運動の評価尺度、特にHY Scale (疾患重症度の大きな評価尺度) の低感度<sup>49</sup>が一因となって、病気の進んだ時期において進行速度の低下がみられた可能性も、完全には否定できない。

一方、ベースライン時の重症度が異なる患者群間では、SE Scale および UPDRS Part II で測定した生活動作の進行について有意差は認められなかった。このことから、追跡調査の長期化および病期の進行に伴って多くみられる、転倒、motor fluctuation、ジスキネジア、記憶愁訴、幻覚といった他のPD合併症が進行することによって、生活動作が悪化し続けることが示唆される。これらの合併症は線条体の障害とともに線条体以外の病的変化にも関与する可能性が高いため、合併症の悪化は、HY

Scale および UPDRS Part III や SPECT および PET 上の線条体機能障害のバイオマーカーには十分に反映されないと考えられる。

我々の結果とは対照的に Goetz らは、薬物療法中のHY病期 IIの患者において、UPDRS Part IIIのスコアで測定した運動障害は4年間で有意に進行しなかったが、ジスキネジアの発生頻度は高くなったことを報告した。一方、ベースライン時に病期 IIIに分類された患者では、薬物療法を行ったにもかかわらず、UPDRS Part IIIのスコアが悪化した。この知見は本研究結果と矛盾するが、これについては様々な説明が可能である。まず、Goetz らが研究対象とした患者は、本研究の患者 (特に、患者の大部分が専門医の再評価を受けなかった地域社会ベースの患者サンプル) よりも積極的な治療を受けた可能性がある。次に、Goetz らの研究では、病期 IIと IIIの患者ではベースライン時の罹病期間がほぼ同じであった。つまり、同じ期間で病期 IIIに達した患者は、進行が速い患者サブグループを形成していたことが示唆される。第3に、Goetz らの研究におけるHY病期 IIおよび IIIの患者群では、体幹の動作緩慢に進行がみられており、四肢の無動、固縮、振戦を重視するUPDRS Part IIIのスコアでは、この進行を十分に把握できなかった可能性がある。最後に、この研究で用いられたHY病期分類による患者の分類方法では、UPDRS 運動スコアの進行を同定できない可能性がある。また、ベースライン時のUPDRS Part IIIのスコアとUPDRS Part IIIスコアの変化量には (弱い) 負の相関が報告されており、ベースライン時のUPDRS Part IIIのスコアが低い患者では進行が速かったことが示唆されている。この点は本研究と一致し、早期疾患では進行が速いという知見が支持されている。

## 本研究の限界

本研究にはいくつかの限界があるため、結果の解釈には慎重を期すべきである。第1に、地域社会ベースの患者サンプルでは、臨床医による評価尺度ではなく、患者が自己評価したHY Scaleを用いて重症度の変化を評価した。患者の自己記入式尺度と評価者 (医師) 記入式尺度には高い相関が認められており、ベースライン時および追跡調査時の両方で患者評価尺度を用いた。しかし、それによって、運動症状の重症度の評価に誤りが生じた可能性がある。第2に、HY ScaleはPDの疾患重症度に関する大きな評価尺度である。HY Scaleは、PD患者の尺

度の中では UPDRS に次いで多く使用されており、基準としての妥当性は証明されているが、その大きな欠点のひとつは連続変数ではないことである<sup>49</sup>。同様に、SE Scale は PD 患者の生活動作の評価に広く使用されているが、その臨床評価基準はほとんど検討されていない。UPDRS Part II および Part III は、精神機能も評価する優れた尺度であり<sup>50</sup>、広く使用されている。しかし、振戦に左右されすぎるといった欠点もあり、UPDRS Part II の不完全性が指摘されている<sup>50</sup>。これらを総合的に考慮すると、使用尺度で進行速度に差がみられたことは、評価尺度の違いによってある程度説明できるであろう。しかし、このような尺度の誤差があったとしても、偏りは相殺されることから、本研究で認められた傾向は真実であろう。第3に、本研究にあたって患者の治療は変更されておらず、様々な薬物療法による進行速度への効果を比較することはできなかった。本研究の患者は通常の治療中に評価を受けており、通常治療下での臨床的重症度の進行が反映されていると考えられる。病院ベースの患者サンプルでは、患者は定期的な再評価を受け、治療の最適化が試みられた（ただし研究者によるものではない）。地域社会ベースの患者サンプルでは4年間の追跡調査が行われたが、研究者は通常、患者の治療に関与せず、治療の変更も行われなかった。このため、地域社会ベースの患者サンプルにおける PD 症状の悪化が反映されていると考えられる。このような治療の違いが原因で、病院ベースの患者サンプルで運動症状の進行速度が遅かった可能性がある。また、比較すると、過去のデータに基づく「off」時の UPDRS Part II のスコアの悪化は「on」時よりも大きく、基礎的な疾患重症度の悪化の方が顕著であったことが示された。進行した病期において運動症状の悪化速度が低下することについては、対症療法が奏効した結果である可能性もあるが、薬物療法に対する反応が疾患の進行とともに増大するとは考えにくい。また、HY Scale は治療による症状の変化についての感度が比較的低いことが以前に示されていることから<sup>49,51,52</sup>、HY Scale のスコア進行速度の低下傾向が対症療法により著しく変化する可能性は低い。さらに、いくつかの病理学的研究において、

10年間に HY Scale による病期が進んだ患者の割合は、L-ドパ使用以前の時代と同様であり、また、PD 患者の剖検研究の結果、HY のそれぞれの病期に達するまでの期間は、治療を行わなかった患者でも同等であったことが示されている<sup>53</sup>。さらに我々は、特に地域社会ベースの患者サンプルでは、ベースライン時の評価を受けた患者の一部、特に高齢患者の一部が追跡調査に含まれなかったことも指摘すべきであろう（前述）。同様の患者集団を対象とした他の地域社会ベースのサンプルでも、同じような報告がある<sup>11</sup>。特に重症例が追跡不能となったことで、軽症患者と若年患者が評価に多く含まれるという選択バイアスが生じた可能性が考えられる。しかし、これらの追跡不能例のベースライン時における疾患重症度と生活動作の程度は、追跡調査完了例と同等であった。したがって、ベースライン時の疾患重症度に関する結果が選択バイアスによって左右された可能性は考えにくい。

結論として、本研究では、病院ベースの患者サンプルと地域社会ベースの患者サンプルにおいて、PD 患者の運動障害の進行速度を報告した。本研究で認められた進行速度は、以前に報告されたものと同様であり、また、線条体のドパミン作動性機能に関する機能的画像検査で認められた進行速度とも同等であった。運動障害の進行速度は、病期の進行および追跡調査期間の長期化に伴い低下した。しかし、生活動作スコアの進行速度は、病期が進行しても低下せず、PD の運動合併症および非運動合併症は疾患の進行に伴い増加した。これらの結果は、今後、臨床評価尺度と機能的画像検査上の変化の関係を検討する際、研究の設計およびサンプルサイズの推定に有用であろう。本研究では、臨床評価尺度の変化と PET および SPECT の機能的画像上の変化に関する正確な関係は、明らかになっておらず、今後研究が必要である。

## 謝 辞

本研究はドイツ教育研究省 (German Ministry of Education and Research; BMBF) の助成金による支援を受けた (助成金番号: 01GI9901/1)。

## REFERENCES

1. The Parkinson Study Group. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1993;328:176-183
2. Hely MA, Morris JG, Traficante R, et al. The sydney multicentre study of Parkinson's disease: progression and mortality at 10 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:300-307.
3. Poewe WH, Wenning GK. The natural history of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998;44:S1-S9.
4. Poewe WH, Wenning GK. The natural history of Parkinson's disease. *Neurology* 1996;47:S146-S152.

5. Lee CS, Schulzer M, Mak EK, et al. Clinical observations on the rate of progression of idiopathic parkinsonism. *Brain* 1994;117 (Part 3):501–507.
6. Goetz CG, Tanner CM, Stebbins GT, et al. Risk factors for progression in Parkinson's disease. *Neurology* 1988;38:1841–1844.
7. Goetz CG, Stebbins GT, Blasucci LM. Differential progression of motor impairment in levodopa-treated Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000;15:479–484.
8. Goetz CG, Tanner CM, Shannon KM. Progression of Parkinson's disease without levodopa. *Neurology* 1987;37:695–698.
9. Olanow CW, Hauser RA, Gauger L, et al. The effect of deprenyl and levodopa on the progression of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995;38:771–777.
10. Bonnet AM, Loria Y, Saint-Hilaire MH, et al. Does long-term aggravation of Parkinson's disease result from nondopaminergic lesions? *Neurology* 1987;37:1539–1542.
11. Alves G, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, et al. Progression of motor impairment and disability in Parkinson disease: a population-based study. *Neurology* 2005;65:1436–1441.
12. Graham JM, Sagar HJ. A data-driven approach to the study of heterogeneity in idiopathic Parkinson's disease: identification of three distinct subtypes. *Mov Disord* 1999;14:10–20.
13. Foltynie T, Brayne C, Barker RA. The heterogeneity of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol* 2002;249:138–145.
14. Brucke T, Djamshidian S, Bencsis G, et al. SPECT and PET imaging of the dopaminergic system in Parkinson's disease. *J Neurol* 2000;247 (Suppl 4):IV/2–IV/7
15. Pirker W, Djamshidian S, Asenbaum S, et al. Progression of dopaminergic degeneration in Parkinson's disease and atypical parkinsonism: a longitudinal  $\beta$ -CIT SPECT study. *Mov Disord* 2002;17:45–53.
16. Pirker W, Holler I, Gerschlager W, et al. Measuring the rate of progression of Parkinson's disease over a 5-year period with beta-CIT SPECT. *Mov Disord* 2003;18:1266–1272.
17. Nurmi E, Bergman J, Eskola O, et al. Progression of dopaminergic hypofunction in striatal subregions in Parkinson's disease using [18F]CFT PET. *Synapse* 2003;48:109–115.
18. Nurmi E, Ruottinen HM, Bergman J, et al. Rate of progression in Parkinson's disease: a 6-[18F]fluoro-L-dopa PET study. *Mov Disord* 2001;16:608–615.
19. Nurmi E, Ruottinen HM, Kaasinen V, et al. Progression in Parkinson's disease: a positron emission tomography study with a dopamine transporter ligand [18F]CFT. *Ann Neurol* 2000;47:804–808.
20. Marek K, Innis R, van Dyck C, et al. [123I] $\beta$ -CIT SPECT imaging assessment of the rate of Parkinson's disease progression. *Neurology* 2001;57:2089–2094.
21. Morrish PK, Sawle GV, Brooks DJ. An [18F]dopa-PET and clinical study of the rate of progression in Parkinson's disease. *Brain* 1996;119 (Part 2):585–591.
22. Morrish PK, Rakshi JS, Bailey DL, et al. Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with [18F]dopa PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64:314–319.
23. Morrish PK, Sawle GV, Brooks DJ. The rate of progression of Parkinson's disease. A longitudinal [18F]DOPA PET study *Adv Neurol* 1996;69:427–431.
24. Rakshi JS, Pavese N, Uema T, et al. A comparison of the progression of early Parkinson's disease in patients started on ropinirole or L-dopa: an 18F-dopa PET study. *J Neural Transm* 2002;109:1433–1443.
25. Schwarz J, Storch A, Koch W, et al. Loss of dopamine transporter binding in Parkinson's disease follows a single exponential rather than linear decline. *J Nucl Med* 2004;45:1694–1697.
26. Heiss WD, Hilker R. The sensitivity of 18-fluorodopa positron emission tomography and magnetic resonance imaging in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2004;11:5–12.
27. Brooks DJ, Salmon EP, Mathias CJ, et al. The relationship between locomotor disability, autonomic dysfunction, and the integrity of the striatal dopaminergic system in patients with multiple system atrophy, pure autonomic failure, and Parkinson's disease, studied with PET. *Brain* 1990;113 (Part 5):1539–1552.
28. Frost JJ, Rosier AJ, Reich SG, et al. Positron emission tomographic imaging of the dopamine transporter with 11C-WIN 35,428 reveals marked declines in mild Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1993; 34:423–431.
29. Parkinson Study Group. A randomized controlled trial comparing pramipexole with levodopa in early Parkinson's disease: design and methods of the CALM-PD Study. *Clin Neuropharmacol* 2000; 23:34–44.
30. Robinson R. Parkinson trials: neuroimaging data, often at odds with clinical evidence, deserves a closer look. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2003. p 24–26.
31. Morrish PK. How valid is dopamine transporter imaging as a surrogate marker in research trials in Parkinson's disease? *Mov Disord* 2003; 18 (Suppl 7):S63–S70
32. Guttman M, Stewart D, Hussey D, et al. Influence of L-dopa and pramipexole on striatal dopamine transporter in early PD. *Neurology* 2001;56:1559–1564.
33. Morrish PK. The harsh realities facing the use of SPECT imaging in monitoring disease progression in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1447.
34. Stoessl AJ. Assessing the integrity of the dopamine system in Parkinson's disease: how best to do it? *Mov Disord* 2001;16:804–806.
35. Albin RL, Nichols TE, Frey KA. Brain imaging to assess the effects of dopamine agonists on progression of Parkinson disease. *JAMA* 2002;288:311–312.
36. Gibb WR, Lees AJ. The significance of the Lewy body in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1989;15:27–44.
37. Spottke AE, Reuter M, Machat O, et al. Cost of illness and its predictors for Parkinson's disease in Germany. *Pharmacoeconomics* 2005;23:817–836.
38. Schrag A, Ben Shlomo Y, Quinn NP. Cross sectional prevalence survey of idiopathic Parkinson's disease and Parkinsonism in London. *BMJ* 2000;321:21–22.
39. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427–442.
40. Fahn S, Elton RL, Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's disease rating scale. Florham Park, NJ: MacMillan Healthcare Information; 1987. p 153–163
41. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatry Res* 1975;12:189–198.
42. Beck AT, Steer RA. Internal consistencies of the original and revised Beck depression inventory. *J Clin Psychol* 1984;40:1365–1367.
43. Schrag A, Hovris A, Morley D, et al. Young- versus older-onset Parkinson's disease: impact of disease and psychosocial consequences. *Mov Disord* 2003;18:1250–1256.
44. Diamond SG, Markham CH, Hoehn MM, et al. Effect of age at onset on progression and mortality in Parkinson's disease. *Neurology* 1989;39:1187–1190.
45. Louis ED, Tang MX, Cote L, et al. Progression of parkinsonian signs in Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999;56:334–337.
46. Alves G, Kurz M, Lie SA, et al. Cigarette smoking in Parkinson's disease: influence on disease progression. *Mov Disord* 2004;19: 1087–1092.
47. Karlsen KH, Tandberg E, Aarsland D, et al. Health related quality of life in Parkinson's disease: a prospective longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:584–589.
48. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991;114 (Part 5):2283–2301.
49. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord* 2004;19:1020–1028.
50. Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord* 2003; 18:738–750
51. Diamond SG, Markham CH. Evaluating the evaluations: or how to weigh the scales of parkinsonian disability. *Neurology* 1983;33: 1098–1099.
52. Koller WC. Treatment of early Parkinson's disease. *Neurology* 2002;58:S79–S86.
53. Muller J, Wenning GK, Jellinger K, et al. Progression of Hoehn and Yahr stages in Parkinsonian disorders: a clinicopathologic study. *Neurology* 2000;55:888–891.

# パーキンソン病における punding の有病率

## Punding Prevalence in Parkinson's Disease

\*Janis M. Miyasaki, MD, MEd, FRCPC, Khalid Al Hassan, MB, BCh, BAO,  
Anthony E. Lang, MD, FRCPC, and Valerie Voon, MD, FRCPC

\*Movement Disorders Centre, Toronto Western Hospital, University Health Network, Krembil Neuroscience Centre,  
University of Toronto, Toronto, Canada

本研究の目的は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の外来患者集団における punding の有病率を評価することである。ある大学外来施設の連続した患者 373 例を対象とし、患者および介護者を回答者とする punding の調査を実施した。回答率は 78% であった。Punding が確認された患者はわずか 4 例であった。患者は punding による自身の行動について病識がなかった。高用量レボドパ (L-ドパ) 単独療法もしくは L-ド

パおよびドパミンアゴニストの併用投与を受けている患者 40 例では、医師による聞き取り調査も実施したが、punding は認められなかった。以前の報告 (14%) とは対照的に、今回の患者集団における punding の罹患率 (1.4%) は低かった。罹患率は低いものの、この行動は周囲に悪影響を与えるため、パーキンソン病患者の担当医は punding について慎重に評価する必要がある。

*Movement Disorders* Vol. 22, No. 8, 2007, pp. 1179-1181

**Key Word** パーキンソン病, punding, ドパミン系作動薬療法

Giovannoni ら<sup>1</sup> は 2000 年、「hedonistic homeostatic dysregulation」について最初に報告した。その後「dopamine dysregulation syndrome」(DDS) に病名が変更され、その特徴として、強迫的なギャンブル行為、ショッピング、過食症または大食、性行動亢進、punding が挙げられている。Punding はアンフェタミンおよびコカイン使用者で報告されたのが最初である<sup>2</sup>。Punding という用語自体はスウェーデン語のスラング（「ばか者」の意）に由来し、反復的かつ目的のない行動を意味する<sup>3</sup>。その例として、物の分類の繰り返し、いたずら書き（芸術的製作活動ではない）、完了することのない物の分解などがある。Punding のみられる患者は、食事、衛生行動、服薬、睡眠を無視し、自身の好きな活動に没頭してしまう。その活動を止めさせようとすると、患者は抵抗し怒り出す。自分の行動が周囲に迷惑をかけているあるいは無意味であるとの認識を欠く場合も多い。患者は、その活動を通じて何の喜びや満足感も得られないことを認識しているが、その活動にあくまでも固執する。

Friedman<sup>4</sup> は、レボドパ (L-ドパ) を使用するパーキン

ソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者で punding を報告した最初の研究者である。Evans ら<sup>5</sup> は、高用量療法を受けている患者について調査し、punding の罹患率を 14% と報告した。本研究では、無選別の PD 患者における punding 罹患率を評価した。

## 対象および方法

### 試験集団

Toronto Western Hospital Movement Disorders Centre の連続したパーキンソン病患者 (U.K. Brain Bank 基準<sup>6</sup>) (373 例) に受診予約の際に調査票を渡し、回答を依頼した。試験集団には、疾患病期が早期から後期までの多様な患者が含まれた。紹介元には神経科医だけでなく家庭医も含まれた。

### 調査方法

以前に Evans ら<sup>5</sup> は 26 項目の質問票を用いて聞き取り調査を行い、punding を評価した。本研究では、この質

TABLE 1. Questionnaire

Was this questionnaire filled out with your spouse or family?	No	Yes
1. Did you have any adverse effects to L-dopa, sinemet, prolopa, or dopamine agonists ropinirole, requip, pramipexole, mirapex, pergolide, or bromocriptine? Circle any that apply: vivid dreams, shouting in sleep, hallucinations, anxiety	No	Yes
2. Do you have any hobbies or pastimes or activities you do repeatedly? If yes, what is it?	No	Yes
3. When did you become interested in your hobby (years)?		
4. How do you feel when you are doing your hobby?		
5. How many hours per day do you spend on your hobby?		
6. Does your hobby interfere with sleep? If yes, please describe how.	No	Yes
7. Do you have difficulties in finishing your hobby projects?	No	Yes
8. How do you feel when you are interrupted when you are engaged with your hobby (i.e., do you ever get angry or upset)?	No	Yes
9. Are you interested in your hobby only when "on"?	No	Yes
10. Do you make a mess when you are pursuing your pastimes or hobbies?	No	Yes
11. Is it difficult to finish projects?	No	Yes
12. How many hours per day do you spend on the following? Cleaning/tidying Gardening Collecting things Repairing/dismantling, e.g., computers, television, radio (if yes, were you able to put them back together?) Sorting, e.g., papers, through drawers/handbag		
13. Do you ever take extra sinemet or dopamine agonist? If yes, how much and often per day?	No	Yes

問票に修正を加え、患者や介護者でも回答できるように文章を単純化した (Table 1)。患者または介護者により、行動が反復的で目的がなく、正常な活動に悪影響を与えていると判断された場合、punding と定義した。調査に積極的に応じた患者については、治験担当医師が直接または電話でさらに詳細な聞き取り調査を行った。

患者による質問票への回答と医師による聞き取り調査の結果を比較するため、L-ドパ単独用量もしくはL-ドパに換算した1日用量 (levodopa equivalent daily dose; LEDD) が 800 mg を上回る患者 40 例では、1名の医師 (J.M.M.) が punding 行動について聞き取り調査を行った。

各患者のL-ドパ換算用量<sup>6</sup>は、次式の通り mg 単位で計算した:  $L\text{-ドパ}/\text{カルビドパレギュラー} + (L\text{-ドパ}/\text{カルビドパCR} \times 0.75) + [(L\text{-ドパ}/\text{カルビドパレギュラー} + L\text{-ドパ}/\text{カルビドパCR} \times 0.75)] \times (\text{tolcapone またはエンタカポンが投与されている場合には}) 0.25 + (\text{プラミベキソール} \times 67.5) + (\text{ペルゴリド} \times 100) + (\text{ロピニロール} \times 16.67) + \text{ブロモクリプチン} \pm 10$ 。

## 結果

調査への回答率は 78% (373 例中 291 例) であった。Punding は患者 291 例中 4 例 (女性 2 例, 男性 2 例) に認められ、その後の面接または電話による聞き取り調査

で確認された。2 例では、毎日 4 時間以上コンピュータゲームをすることが報告された。1 例は毎日 3 時間以上片付けを行い、1 例は物の分解と組み立ての失敗を延々と繰り返していた。したがって punding の罹患率は 1.4% であった。パーキンソン病の罹病期間は punding のある患者では 8.7 年 (範囲: 5 ~ 15 年) であったのに対し、punding のない患者では 9.1 年 (範囲: 1 ~ 33 年) であった。今回の調査前に主治医が punding を指摘していたのは 1 例のみであった。3 例は LEDD の減量に応じたが、1 例は用量調節を拒否した。

Punding のある患者はいずれも L-ドパと 1 種類のドパミンアゴニスト (プラミベキソール: 3 例, ロピニロール: 1 例) を使用しており、1 例はアマンタジンも服用していた (平均 LEDD: 850 mg, 範囲: 450 ~ 1,100 mg)。3 例では性行動亢進も報告された。2 例は DSM-IV 基準を満たす認知症であった。Punding のみられた患者は自身の行動に関する病識がなく、患者は多くの場合、配偶者がこれらの行動に異議を唱えることを述べるものの、患者自身は自らの行動に問題があるとは思っていなかった。

患者と介護者を回答者とする調査で punding が否定された患者のうち、医師による聞き取り調査で punding が特定された例はなかった。高用量 L-ドパ単独投与患者 (20 例) における平均 1 日用量は  $1,272 \pm 270$  mg, L-ドパとドパミンアゴニストの併用投与患者 (20 例) の平均 1 日用量は  $1,303 \pm 342$  mg であった。

## 具体的症例

ある75歳の男性患者は、退職前は実業家であり、成功を収めていた。PDの病歴は16年間であった。使用薬剤はL-ドパ900 mg/日、プラミベキソール3 mg/日、アマンタジン200 mg/日であった。過去5年間、この患者は数々の事業に着手したが、いずれも完遂されなかった。患者は一日中、食事もとらず、ずっと機械いじりに時間を費やしていた。機械製造に関連する商取引を結んだが、履行することはできなかった。また、自らの機械関連事業に従事させるスタッフを雇ったものの、事業は完遂されなかった。妻によれば、患者の病状で最も問題となるのはpundingであった。長期療養施設に入所してもこのような行動は継続した。患者は、自分の行動が行き過ぎあるいは不適切であることを否定した。すでに実行能力もなく、経済的利益が得られないにもかかわらず、患者は事業契約を求め続けた。

## 考 察

本研究では、無選別の大規模PD患者集団の1.4%にpundingを認めた。Evansら<sup>5</sup>は、punding行動に時間と金が過剰かつ不適切に費やされていることを患者は認識していると報告したが、今回の患者は自身の行動に関する病識がなかった。今回の無選別集団では、pundingの患者4例中2例に認知機能障害がみられており、これによって以前の知見との差が説明できるであろう。Pundingの内容については、患者の以前からの特異な習慣（趣味や職業に関連した病前の活動、2例）に加え、別の2例では新規の刺激要素（コンピュータゲーム）が認められた。

今回の患者集団では、Evansら<sup>5</sup>の報告に比べ、pundingの有病率が低かった（1.4%対14%）。これら2つの研究では、患者集団に以下のような違いがみられた。Evansら<sup>5</sup>は、高用量L-ドパ使用患者のみを選択したのに対し、今回の調査では、投与量とは無関係に連続したPD患者を対象とした。また、Evansら<sup>5</sup>が聞き取り調査を行った患者は50例であったのに対し、今回の研究では373例を調査した。Evansら<sup>5</sup>は、患者から直接聞き取りを行ったが、今回の研究では、患者40例において調査票の回答後に医師の直接聞き取り調査を行った結果、患者と介護者を回答者とする調査結果の不開示は、pundingについて大きな問題ではないことが示された。また、

Evansら<sup>5</sup>は、pundingについて、「患者が周囲に迷惑をかけていることを認識している反復的かつ常同的な行動であり、その一方で、落ち着き／安心といった感覚を伴うもの」と定義している。今回行った調査では、周囲に悪影響を与えている行動について患者と介護者が申告できたため、pundingの存在に対する感度はより高いはずである。英国とカナダでみられる治療方式の違いも、矛盾の一因である可能性がある。例えば、apomorphineは英国では使用可能であるが、カナダでは使用できない。Apomorphineは強力な即効性ドパミンアゴニストであり、「レスキュー薬」として急に「off」になったり、服薬しても効果の発現がなかったり遅れたりする患者に対して、あるいは持続性ドパミン刺激を目的として使用される<sup>7</sup>。したがって、Evansら<sup>5</sup>の研究では、患者はより強いドパミン系刺激を受けており、その結果pundingの罹患率も高くなったと考えられる。また、Evansらは、患者の大部分がレスキュー薬を使用したと報告しており、pundingについては感作現象で説明できる可能性がある<sup>8</sup>。

Pundingのみられた患者はいずれもドパミンアゴニストに加えてL-ドパを服用していた。Pundingの罹患率が低かったため、pundingのなかった患者の使用薬剤プロフィールとの比較はできなかった。ただし、pundingのみられた患者では、比較的新しいドパミンアゴニストであるプラミベキソールやロピニロールが使用されていた。プロモクリプチンやペルゴリドはpundingの患者では使用されておらず、薬剤の処方パターンが反映されていると考えられる（プロモクリプチンは今日では使用頻度が低く、比較的新しいドパミンアゴニストよりも高価である。また、ペルゴリドは心弁膜線維化を伴うため現在は使用が控えられている）。

FernandezとFriedman<sup>9</sup>は、L-ドパの減量またはドパミンアゴニストの投与中止により、pundingが改善することを報告している。Evansら<sup>5</sup>は、ドパミン補充治療薬（詳細不明）の減量、クエチアピンまたはクロミプラミンの併用により、患者の夜間のpundingを軽減させている。また、患者1例ではL-ドパの過剰使用を避けるために1日ごとにその日の分の薬を与える必要があった。今回の研究の患者では、ドパミンアゴニスト使用量を減らすことで行動に改善がみられた。Pundingの罹患率が低く、特定のドパミン受容体サブタイプの関与を明らかにすることはできなかったため、治療はドパミン補充療法の修正のみにとどまった。運動機能の維持を目的

とした非定型神経遮断薬の使用も正当化されると考えられるが、行動障害の治療で非定型神経遮断薬の投与を受けた高齢の認知症患者では、死亡率のわずかな上昇が報告されており<sup>10</sup>、この点を十分考慮する必要がある。

Punding の罹患率は低いものの、正常行動から異常行動に至るスペクトルが不明確であり、患者に病識がなく、患者が自発的に症状を申告する可能性も低いことから、医師は punding について十分注意する必要がある。患者の行動が対人関係を損ない、健康に悪影響を与えて

いるにもかかわらず、患者が新たな才能を維持または展開しつつあると誤解して、医師が患者の行動を後押ししている場合がある。医師が問うべき重要な質問は、その行動が過度であるか（食事、服薬、睡眠、適切な衛生行動、家族との交流が失われていないか）、周囲に悪影響を与えているか（物を散らかす、作業を途中で投げ出す、家中にゴミの山を作る）、その行動を妨害されると不機嫌になったり怒ったりするかどうかといった点である。

## REFERENCES

1. Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJL. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:423–428.
2. Rylander G. Psychoses and the punding and choreiform syndromes in addiction to central stimulant drugs. *Psychiatry Neurol Neurochir (Amsterdam)* 1972;75:203–212.
3. Schiorring E. Psychopathology induced by "speed drugs." *Pharmacol Biochem Behav* 1981;14(Suppl.):109–122.
4. Friedman JH. Punding on levodopa. *Biol Psychiatry* 1994;36:350–351.
5. Evans AH, Katzenschlager R, Paviour DC, et al. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord* 2004;19:397–405.
6. Parkin SG, Gregory RP, Scott R, et al. Unilateral and bilateral pallidotomy for idiopathic Parkinson's disease: a case series of 115 patients. *Mov Disord* 2002;17:682–692.
7. Dewey RB Jr, Maraganore DM, Ahlskog JE, Matsumoto JY. Intranasal apomorphine rescue therapy for parkinsonian "off" periods. *Clin Neuropharmacol* 1996;19:193–201.
8. Graybiel AM, Canales JJ, Capper-Loup C. Levodopa-induced dyskinesias and dopamine-dependent stereotypies: a new hypothesis. *Trends Neurosci* 2000;23:S71–S77.
9. Fernandez HH, Friedman JH. Punding on L-dopa. *Mov Disord* 1999;14:836–838.
10. Stollberger C, Huber JQ, Finsterer J. Antipsychotic drugs and QT prolongation. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20:243–251.

## Abstract

# パーキンソン病患者の巧緻運動機能に対する 視床下部および淡蒼球を標的とした一側深部脳刺激の効果

Effects of Unilateral Subthalamic and Pallidal Deep Brain Stimulation on Fine Motor Functions in Parkinson's Disease

\*\*\*Ken Nakamura, MD, PhD, Chadwick W. Christine, MD, Philip A. Starr, MD, PhD, and William J. Marks, Jr., MD

\*Department of Neurology, University of California, San Francisco, California, USA

\*\*Parkinson's Disease Research, Education, and Clinical Center, San Francisco Veterans Affairs Medical Center, San Francisco, California, USA

深部脳刺激 (deep brain stimulation; DBS) は、運動障害を伴うパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者に有効な治療法である。2つの主な刺激標的として視床下核 (subthalamic nucleus; STN) と淡蒼球内節 (globus pallidus internus; GPi) があるが、どちらか一方を標的とする刺激が他方よりも有効か否かはなお不明である。今回の前向き無作為化試験では、進行した PD 患者 33 例を対象に STN または GPi を標的とした一側性 DBS を行い、巧緻運動能への効果を比較検討した。薬物投与の off 期に STN (被験者 18 例) または GPi (被験者 15 例) を刺激したところ、運動時間

と手の器用さ (dexterity) は有意に改善したが、反応時間に対する効果はほとんどまたは全くみられなかった。全体として、2つの刺激標的において改善度に差は認められなかった。運動時間の改善度は、術前の薬物療法に対する反応性と相関したが、手の器用さについてはこの相関はみられなかった。今回の知見から、STN または GPi を標的とする DBS により、短期の経過観察では、手の運動が同程度に改善することが示唆される。また、術前の薬物療法に対する反応性から、一部の運動課題における改善効果が予測される。

*Movement Disorders* Vol. 22, No. 5, 2007, pp. 619-626

**Key Word** 深部脳刺激, パーキンソン病, 視床下核, 淡蒼球

**TABLE 3.** Prediction of postoperative improvement in fine motor functions by preoperative medication responsiveness

	STN correlation	GPi correlation
Movement		
+stim/-meds	$r = 0.61 (0.20-0.84), P = 0.007$	$r = 0.58 (0.10-0.84), P = 0.022$
+stim/+meds	$r = 0.74 (0.42-0.90), P = 0.0005$	$r = 0.80 (0.49-0.93), P = 0.0003$
Dexterity		
+stim/-meds	$r = -0.16 (-0.59-0.35), P = 0.54$	$r = 0.089 (-0.46-0.59), P = 0.76$
+stim/+meds	$r = 0.80 (0.52-0.92), P = 0.0001$	$r = 0.57 (0.06-0.85), P = 0.035$
Reaction		
+stim/-meds	$r = 0.068 (-0.41-0.52), P = 0.79$	$r = -0.11 (-0.59-0.43), P = 0.72$
+stim/+meds	$r = 0.048 (-0.43-0.50), P = 0.85$	$r = 0.36 (-0.19-0.74), P = 0.19$

Correlation between preoperative contralateral response to levodopa (difference between preoperative scores *on* and *off* medication) and postoperative contralateral response to stimulation (difference between postoperative scores *ON* and *OFF* stimulation, in the presence and absence of medication). Data were analyzed by linear regression ( $r$  is correlation coefficient, with 95% confidence intervals in parentheses).

Stim, testing in the presence of stimulation; meds, testing following the administration of dopaminergic medication.

**TABLE 4.** Prediction of postoperative improvement in fine motor functions by age

	STN correlation by age	GPi correlation by age
Movement		
+stim/-meds	$r = 0.22 (-0.28-0.62), P = 0.37$	$r = -0.098 (-0.58-0.44), P = 0.73$
+stim/+meds	$r = 0.14 (-0.35-0.57), P = 0.57$	$r = -0.0017 (-0.51-0.51), P = 0.99$
Dexterity		
+stim/-meds	$r = 0.18 (-0.33-0.61), P = 0.50$	$r = -0.094 (-0.59-0.46), P = 0.75$
+stim/+meds	$r = 0.21 (-0.40-0.63), P = 0.43$	$r = -0.21 (-0.67-0.36), P = 0.47$
Reaction		
+stim/-meds	$r = -0.081 (-0.53-0.40), P = 0.75$	$r = -0.37 (-0.74-0.18), P = 0.18$
+stim/+meds	$r = -0.17 (-0.59-0.32), P = 0.49$	$r = -0.23 (-0.66-0.32), P = 0.4$

Correlation between age and postoperative contralateral response to stimulation (difference between postoperative scores *ON* and *OFF* stimulation, in the presence and absence of medication). Data were analyzed by linear regression ( $r$  is correlation coefficient, with 95% confidence intervals in parentheses).

Stim, testing in the presence of stimulation; meds, testing following the administration of dopaminergic medication.

## Abstract

# パーキンソン病のすくみ足に対するカフェインの効果

## Effects of Caffeine on the Freezing of Gait in Parkinson's Disease

\*Mayumi Kitagawa, MD, PhD, Hideki Houzen, MD, PhD, and Kunio Tashiro, MD, PhD

\*Department of Neurology, Sapporo Azabu Neurosurgical Hospital, Sapporo, Japan

カフェインはアデノシン A1 および A2A 受容体に対し、非選択的な競合的遮断作用をもつ。本稿では、パーキンソン病患者のすくみ足 (freezing of gait; FOG) に対するカフェイン 100 mg/ 日の有効性を検討した。FOG のサブタイプの違いにより、カフェインの治療効果には差が認められた。「完全無動 (total akinesia)」型の

FOG ではカフェインによる改善効果が認められたが、「足踏み型 (trembling in place)」の無動には無効であった。FOG に対するカフェインの効果には数カ月以内に耐性が発現したが、カフェインの投与を 2 週間中止することで効果の回復が認められた。

*Movement Disorders* Vol.22, No.5, 2007, pp. 710-712

**Key Word** パーキンソン病, すくみ足, カフェイン, アデノシン, 踵離地

**TABLE 1.** *Clinical characteristics and treatment results*

	Responder (n = 7)	Nonresponder (n = 9)
Mean age (yr)	68.1 ± 9.7	63.3 ± 11.7
Mean treatment duration (yr)	8.4 ± 2.0	11.1 ± 4.3
Mean daily levodopa equivalent dosage (mg)	311.1 ± 113.4	334.4 ± 89.0
Subtypes of FOG (n)		
Mainly total akinesia	7	0
Both total akinesia and trembling in place	0	4
Mainly trembling in place	0	5
Mean total score of FOG questionnaire		
Baseline	16.3 ± 5.0	13.9 ± 3.0
2 weeks (placebo)	16.0 ± 5.0	13.8 ± 3.3
4 weeks (caffeine 2 weeks)	11.3 ± 2.6	15.8 ± 3.3
6 weeks (caffeine 4 weeks)	11.0 ± 2.3	15.3 ± 2.8
Change from placebo to the end of the study	-5.0 ± 3.2	1.6 ± 2.3

Responder denotes a clinical global impression improvement score of 1 or 2; nonresponder, a clinical global impression improvement score of 3 or 4.

## Abstract

# 運動障害患者のうつ病症状： パーキンソン病，ジストニア，本態性振戦の比較

Depression Symptoms in Movement Disorders:  
Comparing Parkinson's Disease, Dystonia, and Essential Tremor

\*\*\*Kimberly M. Miller, MS, Michael S. Okun, MD, Hubert F. Fernandez, MD, Charles E. Jacobson IV, BS,  
Ramon L. Rodriguez, MD, and Dawn Bowers, PhD

\*Department of Clinical and Health Psychology, College of Public Health and Health Professions, University of Florida, Gainesville, Florida, USA

\*\*McKnight Brain Institute, University of Florida, Gainesville, Florida, USA

うつ病はパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者によくみられ、全患者の 30 ~ 50% が罹患する。PD 患者のうつ病については数多くの研究がなされているのに対し、その他の運動障害の患者におけるうつ病の発症についてはほとんど情報が無い。本研究の主要目的は、PD、ジストニア、本態性振戦 (essential tremor; ET) の患者において、特定のうつ病症状の発現率とうつ病の重症度を直接比較し、PD と同様に他の運動障害の患者でもうつ病症状の有病率が高いのかどうかを明らかにすることである。PD 患者 354 例、ジストニア患者 83 例、ET 患者 53 例がベックうつ病評価尺度 (Beck Depression Inventory; BDI) の質問票

に回答した。うつ病の重症度、発生頻度、特定のうつ病症状の発現について、有意な群間差は認められなかった。少なくとも軽症のうつ病が認められた患者 (BDI スコア 10 以上) は、PD 患者の 48%、ジストニア患者の 37.3%、ET 患者の 34% であった。最も多く報告された症状は疲労性、就労困難、快感消失、睡眠障害であった。臨床医は、PD だけでなくジストニアおよび ET の患者でもうつ病の発生頻度が高いことに留意すべきであり、これらの患者にはうつ病症状の有無を質問し、適切な治療ができるよう配慮する必要がある。

*Movement Disorders* Vol. 22, No. 5, 2007, pp. 666-672

**Key Word** パーキンソン病，ジストニア，本態性振戦，うつ病，ベックうつ病評価尺度

**TABLE 1.** Patient characteristics

Characteristic	PD (N = 354)	Dystonia (N = 83)	ET (N = 53)	Test statistic	P value
Disease subtype	86% Tremor 14% Akinetic	68% Focal 27% Segmental 5% Generalized	–		
Age (yr)	70.3 (9.6)	62.8 (12.0) <sup>a</sup>	67.5 (11.0)	F(2, 487) = 20.00	<0.001
% Men	59.10%	35.9% <sup>a</sup>	54.70%	$\chi^2$ (2, N = 490) = 13.12	<0.001
Education (yr)	14.4 (6.7)	14.6 (2.8)	14.2 (2.5)	F (2, 469) = 2.43	0.864
Daily L-dopa equivalents (mg)	665.5 <sup>b</sup> (432.2)	–	–		
% on Antidepressants	39.6%	32.1%	32.0%	$\chi^2$ (2, N = 479) = 2.29	0.318
Symptom duration (yr)	8.0 (5.7) <sup>c</sup>	12.7 (11.2) <sup>d</sup>	16.3 (17.9)	F (2, 389) = 16.04	<0.001
Hoehn and Yahr stage	2.9 (0.9)	–	–		
UPDRS-motor	39.9 (14.4)	–	–		
Unified Dystonia Rating Scale	–	14.7 (16.7)	–		
Clinical Rating Scale for Tremor-motor	–	–	25.9 (12.9)		

Values are expressed as mean (SD).

For statistical tests, significant at P < 0.05.

<sup>a</sup>Compared with PD and ET.

<sup>b</sup>87.2% of PD patients were taking L-dopa/carbidopa.

<sup>c</sup>Compared with dystonia and ET.

<sup>d</sup>Compared with ET.

UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

**TABLE 4.** Percentage of patients endorsing individual BDI symptoms, by group

BDI item no.	Item description	PD	Dystonia	ET	$\chi^2$ Statistic <sup>1</sup>	P value
1	Mood	22	22.9	17.0	0.79	0.67
2	Pessimism	30.8	24.4	29.4	2.25	0.33
3	Sense of failure	11.0	14.5	13.2	0.87	0.65
4	Self-dissatisfaction (anhedonia)	65.0	60.2	54.7	2.42	0.30
5	Guilt	9.0	13.3	11.3	1.44	0.47
6	Punishment	6.8	4.8	5.7	0.48	0.79
7	Self-dislike	16.4	20.5	17.0	0.80	0.67
8	Self-accusations	24.0	24.1	26.4	0.15	0.93
9	Suicidal ideation	10.2	8.4	17.0	2.76	0.25
10	Crying	22.9	19.3	20.8	0.57	0.75
11	Irritability	43.2	48.2	28.3	5.55	0.06
12	Social withdrawal	21.8	21.7	26.4	0.60	0.74
13	Indecisiveness	44.5	31.3	34.0	5.94	0.05
14	Body image change	30.2	38.6	26.4	2.81	0.25
15	Work difficulty	79.1	68.7	60.4	11.05	0.004*
16	Insomnia	60.2	55.4	56.6	0.77	0.68
17	Fatigability	85.0	75.9	77.4	5.07	0.08
18	Decreased appetite	33.9	19.3	26.4	7.26	0.03
19	Weight loss	27.4	27.7	22.6	0.56	0.76
20	Somatic preoccupation	51.4	44.6	28.3	10.27	0.006*
21	Loss of libido	50.3	53.0	50.4	0.45	0.80

Note: The percentage of nonzero scores on the individual items is shown as an indicator of the frequency of these symptoms.

<sup>1</sup>For all  $\chi^2$  tests, df = 2 and N = 490.

\*Significant at P < 0.01.

## Abstract

# 早期パーキンソン病における悪性黒色腫： DATATOP 試験

## Malignant Melanoma in Early Parkinson's Disease: The DATATOP Trial

\*Radu Constantinescu, MD, Megan Romer, MS, Karl Kieburtz, MD, MPH, and  
the DATATOP Investigators of the Parkinson Study Group

\*Department of Neurology, University of Rochester Medical Center, Rochester, New York, USA

パーキンソン病患者における悪性黒色腫の発生率について、現在得られている疫学データには矛盾がみられる。悪性黒色腫の発生にレボドパ（L-ドパ）療法が果たす役割については、議論がなされてきた。本研究では、DATATOP 臨床試験コホートで認められたすべての悪性黒色腫症例 [N = 5 (調査期間 3,691 人・年で 5 症例)] を特定し、標準的な健常人集団で報告されている予測発生率 [N = 1.5 (DATATOP 試験コホートが標準

的な健常人集団と同リスクと仮定した場合、調査期間 3,691 人・年では 1.5 症例の発生が予測される] と比較した。標準化した事象発生比 (standardized event ratio) は 3.3 (95%信頼区間: 1.1 ~ 7.8) であり、悪性黒色腫の発生率は健常人集団で予測される値よりも高いことが示された。L-ドパ療法と悪性黒色腫の発生率の間に関連は認められなかった。

*Movement Disorders* Vol. 22, No. 5, 2007, pp.720-722

**Key Word** 悪性黒色腫, パーキンソン病, レボドパ (L-ドパ)

**TABLE 1.** Number of person-years and malignant melanoma cases observed in DATATOP

Age category (yr)	Prior to levodopa				After levodopa			
	Women		Men		Women		Men	
	Person-years	No. of cases	Person-years	No. of cases	Person-years	No. of cases	Person-years	# Cases
30-39	16.6	0	12.3	0	3.0	0	12.6	0
40-49	49.5	0	82.0	0	51.8	0	84.0	0
50-59	130.2	0	206.0	0	127.2	0	254.0	0
60-69	272.6	1	436.2	1	238.9	0	563.1	0
70-79	110.5	0	280.5	0	224.6	1	446.2	2
80-89	15.0	0	6.8	0	18.8	0	48.2	0
Overall	594.4	1	1023.9	1	664.3	1	1408.0	2

## Abstract

# 抗 Hu 抗体陽性の傍腫瘍性脳脊髄炎で認められる 孤立性前頭葉性平衡障害

Isolated Frontal Disequilibrium as Presenting Form of  
Anti-Hu Paraneoplastic Encephalomyelitis

\*Yaroslau Compta, MD, Francesc Valldeoriola, MD, PhD, Xabier Urrea, MD, Beatriz Gómez-Ansón, MD, PhD,  
Lorena Rami, PhD, Eduardo Tolosa, MD, FRCP, and Francesc Graus, MD, PhD

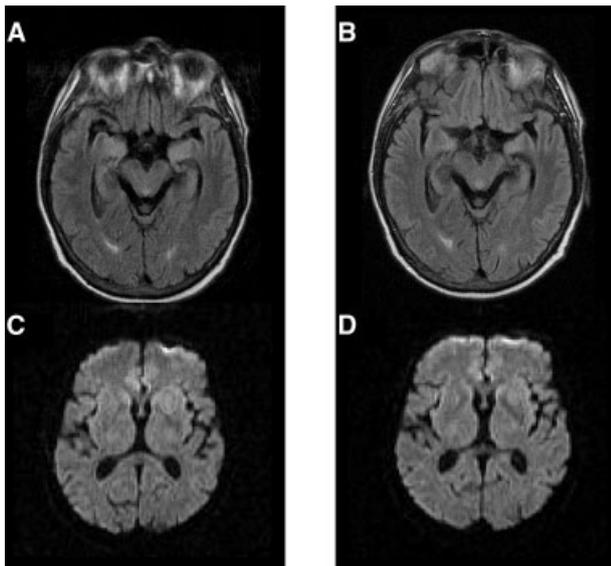
\*Department of Neurology, Institute of Neurosciences, Hospital Clínic i Universitari de Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain

抗 Hu 抗体陽性の脳脊髄炎は最もよくみられる傍腫瘍性症候群のひとつであり、典型例はびまん性神経障害を呈する。本稿では、3 ヶ月にわたり進行性の歩行障害のみがみられた 69 歳の男性について報告する。神経学的所見は、前頭葉性平衡障害を思わせるバランスと歩行の障害以外は正常であり、その他の所見としては右足部にごく軽度の固縮が認められるにすぎなかった。脳 MRI では、両側扁桃体と左被殻に高信号域が認められた。EMG 検査では、異常な持続性自発性筋線維活動は認められなかった。進行が速やかであることと MRI

所見を考慮し、抗 Hu 抗体検査を行ったところ、結果は陽性であった。全身 PET で検出された縦隔の 2 つの腫大リンパ節を生検したところ、えん麦細胞癌が確認された。この患者は経口ステロイド療法と抗腫瘍療法を受けた。1 年後の時点で腫瘍は寛解状態にある。また、歩行および右足の姿勢異常は正常化している。経過観察の MRI では、軽度の高信号域が残存しているのみであった。亜急性で進行の速い歩行障害の鑑別診断として、傍腫瘍性症候群を考慮する必要がある。

*Movement Disorders* Vol. 22, No. 5, 2007, pp. 736-738

**Key Word** 歩行障害, 前頭葉性平衡障害, 抗 Hu 抗体, 傍腫瘍性脳脊髄炎



**FIG. 1.** MRI findings: (A) Initial FLAIR (TI = 2500; TR = 9000; TE = 114; thickness = 5) axial MR image shows hyperintensities at the level of the medial temporal lobes, mainly involving amygdalae (image suggestive of limbic encephalitis); (B) Follow-up (after 10 months) axial FLAIR (TI = 2500; TR = 9000; TE = 114; thickness = 5) shows persistent, but less marked hyperintensity of the amygdalae; (C) Initial DWI (TR = 3500; TE = 94; b = 1000; thickness = 5) axial MR image shows increased signal intensity in the left putamen; (D) Follow-up (after 10 months) DWI (TR = 3700; TE = 94; b = 1000; thickness = 5) shows persistent hyperintensity in the left putamen.

## Abstract

# 多系統萎縮症患者の被殻における 神経細胞脱落の細胞型特異性

Cell Type-Specific Neuronal Loss in the Putamen of  
Patients with Multiple System Atrophy

\*Kenta Sato, MD, Ryuji Kaji, MD, PhD, Sadayuki Matsumoto, MD, PhD, and Satoshi Goto, MD, PhD

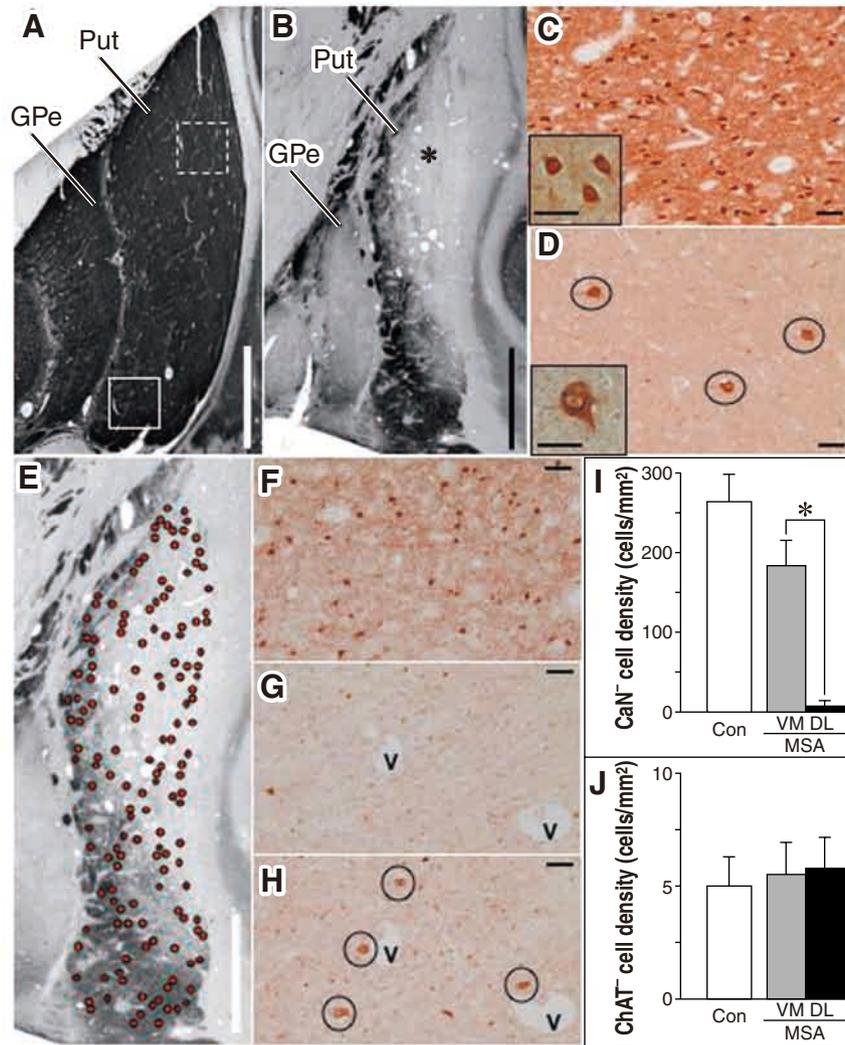
\*Department of Clinical Neuroscience, Institute of Health Biosciences, Graduate School of Medicine,  
University of Tokushima, Tokushima, Japan

カルシニューリン (calcineurin; CaN) およびコリンアセチルトランスフェラーゼ (choline acetyltransferase; ChAT) に対する抗体を用い、パーキンソン型多系統萎縮症 (multiple system atrophy with predominant parkinsonism; MSA-P) の剖検例を対象に、被殻後部の局所解剖学的分析と細胞免疫組織化学分析

を行った。これらの患者では、ChAT 陽性ニューロンの正常分布がみられる被殻後部の側背部分において、CaN 陽性の中型有棘ニューロンが著しく減少していたことが実証された。今回の知見から、MSA-P 患者の線条体ニューロンは、神経変性に対し、細胞型に特異的な脆弱性を示すことが明らかとなった。

*Movement Disorders* Vol. 22, No.5, 2007, pp. 738-742

**Key Word** 多系統萎縮症, 線条体, 神経変性, コリンアセチルトランスフェラーゼ, 中型有棘ニューロン



**FIG. 1.** Immunohistochemical findings on the posterior putamen in autopsy specimens from normal controls and MSA-P patients. (A, B) CaN-staining of the lenticular nuclei of a control (A) and an MSA-P patient (B). In the control there was strong, diffusely-distributed CaN labeling throughout the putamen (A). In contrast, CaN labeling was markedly diminished in the dorsolateral portion (asterisk) of the MSA-P putamen (B). (C, D) Control specimen. Light microscopic findings on striatal neurons stained for CaN (C) and ChAT (D). ChAT<sup>+</sup> neurons are indicated by open circles. The insets are high-power images of striatal cells positive for CaN (C) and ChAT (D). (E) MSA-P specimen. Distribution of ChAT<sup>+</sup> neurons in the posterior putamen. Adjacent sections were stained for ChAT and CaN, and then ChAT<sup>+</sup> cells (red dots) were plotted on the section stained for CaN. Note that many ChAT<sup>+</sup> cells were localized in the dorsolateral area devoid of CaN labeling. (F-H) MSA-P specimen. Light microscopic findings on the posterior putamen stained for CaN (F, G) and ChAT (H). The ventromedial portion (F) contains a substantial number of CaN<sup>+</sup> neurons. On the serially-adjacent sections stained for CaN (G) and ChAT (H), ChAT<sup>+</sup> cells are normally distributed in the dorsolateral portion where CaN<sup>+</sup> cells are severely depleted. ChAT<sup>+</sup> neurons are indicated by open circles (H). Corresponding vessels are indicated by (v). (I) Cell density of CaN<sup>+</sup> neurons in the posterior putamen. Compared to the controls (Con) (unfilled column), CaN<sup>+</sup> neurons were well preserved in the ventromedial area (VM) (striped column) of patients with MSA-P (MSA); however, their number was severely reduced in the dorsolateral portion (DL) (closed column). \**P* < 0.001 by the two-tailed Student *t*-test. (J) Cell density of ChAT<sup>+</sup> neurons in the posterior putamen. Compared to the controls (Con) (unfilled column), ChAT<sup>+</sup> neurons were spared in both the ventromedial (VM) (striped column) and dorsolateral (DL) (closed column) portions of the posterior putamen in patients with MSA-P (MSA). Abbreviations: Put, putamen; GPe, globus pallidus externus. Scale bars: A, B, E = 2.5 mm; C, D, F-H = 100  $\mu$ m; insets in C, D = 50  $\mu$ m.

## Abstract

# プライマリケア診療における レストレスレッグス症候群の診断指標： DESYR 試験

## Diagnostic Indicators of Restless Legs Syndrome in Primary Care Consultations: The DESYR Study

\*Anne Crochard, PhD, Abdelkader El Hasnaoui, MD, PhD, Denis Pouchain, MD, Dominique Huas, MD, Isabelle Arnulf, MD, PhD, Jean Krieger, MD, Eric Lainey, MD, Philippe Le Jeunne, MD, Damien Leger, MD, Stéphane Schuck, MD, Nathalie Texier, François Tison, MD, PhD, and Jacques Montplaisir, MD, PhD

\*Laboratoire GlaxoSmithKline, Marly-le-Roi, France

本研究の目的は、プライマリケアにおけるレストレスレッグス症候群 (restless legs syndrome; RLS) の診断指標として、睡眠または下肢に関する愁訴を利用できるかどうかを評価することである。本研究には合計 351 名の一般開業医が参加した。第 1 相として既往症例の同定期間を設定し、前年に睡眠または下肢症状の愁訴があったすべての患者を特定した。また、そのような愁訴のない患者を対照群として特定した。第 2 相のプロスペクティブデータ収集期間には、本試験参加医師の診察を受けた対象患者の聞き取り調査を行い、RLS のコンセンサス診断基準に従って評価した。重症度は、国際レストレスレッグス症候群研究グループ (International Restless Legs Syndrome Study Group) の重症度判定尺度で評価した。既往症例の同定期間に

診察を受けた患者 1,405,823 例のうち、下肢の愁訴を報告した患者は 61,685 例、睡眠の愁訴を報告した患者は 40,568 例であった。プロスペクティブデータ収集期間には合計 1,432 例が受診した。RLS と診断された患者の内訳は、下肢の愁訴があった患者の 42.6%、睡眠の愁訴があった患者の 35.5%、両方の愁訴があった患者の 54.9%、およびこれらの愁訴がなかった患者の 12.9% で構成された。RLS 重症度スコアの中央値は 18.8 ~ 20.4 であった。合計 63.7% の患者に末梢循環改善薬 (venotonic)、43.7% の患者に催眠薬、41.5% の患者に抗不安薬が処方された。睡眠または下肢症状の愁訴は RLS の診断と関連することが多く、これらの愁訴がある場合、医師は RLS の鑑別診断を考慮すべきである。

*Movement Disorders* Vol. 22, No. 6, 2007, pp. 791-797

**Key Word** レストレスレッグス症候群, 疫学, 有病率, 診断, 重症度

**TABLE 1.** Demographic and clinical characteristics of the Symptomatic, Consulting, Included, and RLS Populations

	Symptomatic population (N = 95,422)	Consulting population (N = 2,049)	Included population (N = 1,293)	RLS population (N = 537)
Age (years)				
<25	5,143 (5.4%)	28 (1.4%)	11 (0.9%)	
25-34	7,367 (7.7%)	100 (4.9%)	59 (4.6%)	
35-55	27,292 (28.6%)	495 (24.2%)	306 (23.7%)	
55-64	17,478 (18.3%)	403 (19.7%)	261 (20.2%)	
≥65	38,142 (40.0%)	1,023 (49.9%)	656 (50.7%)	
Sex				
Male	29,770 (31.2%)	620 (30.3%)	380 (29.4%)	137 (25.5%)
Female	65,652 (68.8%)	1,429 (69.7%)	913 (70.6%)	400 (74.5%)
Diagnosis given in				
Population L	N = 61,685	N = 1,355	N = 873	N = 385
Venous insufficiency	47,204 (76.5%)	1,110 (81.9%)	697 (79.8%)	312 (81.0%)
Varicose veins	4,806 (7.8%)	115 (8.5%)	69 (7.9%)	39 (10.1%)
Other	9,675 (15.7%)	130 (9.6%)	107 (12.3%)	42 (10.9%)
Diagnosis given in				
Population S	N = 40,568	N = 936	N = 567	N = 216
Insomnia	39,257 (96.8%)	909 (97.1%)	553 (97.5%)	211 (97.7%)
Other	1,311 (3.2%)	27 (2.9%)	14 (2.5%)	5 (2.3%)

RLS, restless legs syndrome.

**TABLE 2.** Subjects fulfilling IRLSSG criteria for RLS in the study populations<sup>a</sup>

	N	RLS diagnosis	Prevalence (%)	Adjusted prevalence (%)	Relative risk
Population C	139	16	11.5 [6.2;16.8]	12.9 [7.2;18.4]	1
Population S	567	216	38.0 [34.0;42.0]	35.5 [31.5;39.5]	2.65 [1.75-4.00]
Population L	873	385	44.1 [40.8;47.5]	42.6 [39.2;45.9]	3.31 [2.20-4.96]
Population LS	147	80	54.4 [46.3;62.4]	54.9 [46.8;63.0]	3.93 [2.46-6.27]

<sup>a</sup>Adjusted prevalence values correct the unadjusted figures according to age and sex. Prevalence values and relative risks are presented with 95% confidence intervals. IRLSSG, International Restless Legs Syndrome Study Group; RLS, restless legs syndrome.

## Abstract

# パーキンソン病のコスト予測

## Predicting the Cost of Parkinson's Disease

\*Paul McCrone, PhD, Liesl M. Allcock, MD, and David J. Burn, MD

\*King's College London, Centre for the Economics of Mental Health, Health Services Research Department, Institute of Psychiatry, London, United Kingdom

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) は変性疾患であるため、患者は多くのケアを必要とすると考えられる。本研究では、地域に基づく代表的な PD 患者集団を対象に、各種サービスの利用とコストを評価し、コストの予測因子を特定する。患者は一般診療所から特定し、12 ヶ月の間隔をおいて 2 回の聞き取り調査を行った。患者の人口統計学的データと臨床データを収集し、6 ヶ月間のコストを算出した。回帰分析を用い、追跡調査時のコストについて、ベースライン時の有意

な予測因子を特定した。各種サービスの年間コスト (ベースラインと追跡調査時のコストの合計) は 1 人あたり £13,804 (≒ 3,204,000 円) であった。このうち、正規サービスのコストは 20%、家族/友人による非正規ケアのコストは 80% を占めた。本解析で算出した回帰モデルにより、追跡調査時の全コストの 42% が説明可能であった。また、コストの有意な予測因子は性別 (男性の方がコストが高い)、身体能力障害、うつ病であった。

*Movement Disorders* Vol. 22, No. 6, 2007, pp. 804-812

**Key Word** パーキンソン病, コスト解析, 経済学

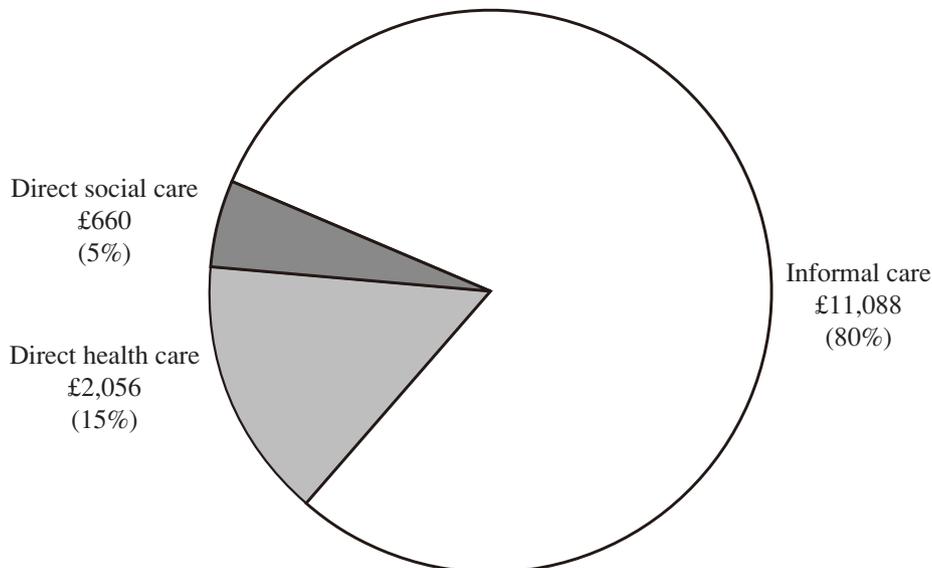


FIG. 2. Distribution of annual service costs.

## Abstract

# 嗅覚障害は特発性パーキンソン病の初発徴候の可能性がある

## Olfactory Loss May Be a First Sign of Idiopathic Parkinson's Disease

\*\*\*Antje Haehner, MD, Thomas Hummel, MD, Cornelia Hummel, MD, Ulrike Sommer, MD, Susann Junghanns, MD, and Heinz Reichmann, MD

\*Department of Neurology, University of Dresden Medical School, Germany

\*\*Smell and Taste Clinic, Department of Otorhinolaryngology, University of Dresden Medical School, Germany

最近の研究では、嗅覚機能低下が特発性パーキンソン病 (idiopathic Parkinson's disease; IPD) のごく初期の徴候であるという見解が支持されている。本研究の目的は、特発性の嗅覚減退がみられる患者を臨床的に追跡調査し、4年後にIPDを発症した患者の割合を明らかにすることである。ベースライン時には、嗅覚検査に加え、黒質の経頭蓋超音波検査と  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT 画

像検査を実施した。4年後の神経学的検査では、特発性嗅覚減退がみられた被験者の7%が臨床的なIPDを発症していた。軽い症状の症例も含めると13%が運動異常を呈した。今回のデータから、嗅覚検査と他の検査法を併用すれば、IPD発症リスクのスクリーニングが可能であることが示唆される。

*Movement Disorders* Vol. 22, No. 6, 2007, pp. 839-842

**Key Word** におい, 嗅覚, 神経変性, 無嗅覚

**TABLE 1.** Comparison of follow-up UPDRS results (right) and baseline UPDRS, TCS, and SPECT findings (left) from 30 subjects with olfactory loss

No.	Baseline			4-Year follow-up UPDRS
	UPDRS	TCS	SPECT	
1	Light gray	Light gray	Light gray	Light gray
2	Light gray	Light gray	Light gray	Light gray
3	Light gray	Light gray	Light gray	Light gray
4	Light gray	Light gray	Light gray	Light gray
5	Light gray	Light gray	Light gray	Light gray
6	Light gray	Light gray	Light gray	Light gray
7	Light gray	Light gray	Light gray	Light gray
8	Light gray	Light gray	Light gray	Light gray
9	Light gray	Light gray	Light gray	Light gray
10	Light gray	Light gray	Light gray	Light gray
11	Light gray	Light gray	Light gray	Light gray
12	Light gray	Light gray	Light gray	Light gray
13	Light gray	Light gray	Light gray	Light gray
14	Light gray	Light gray	Light gray	Light gray
15	Light gray	Light gray	Light gray	Light gray
16	Light gray	Light gray	Light gray	Light gray
17	Light gray	Light gray	Light gray	Light gray
18	Light gray	Light gray	Light gray	Light gray
19	Dotted	Dark	Dotted	Dark (IPD)
20	Dotted	Dark	Dotted	Light gray
21	Dotted	Dark	Dotted	Light gray
22	Light gray	Light gray	Light gray	Light gray
23	Light gray	Light gray	Light gray	Light gray
24	Light gray	Light gray	Light gray	Light gray
25	Light gray	Light gray	Light gray	Light gray
26	Light gray	Light gray	Light gray	Light gray
27	Light gray	Light gray	Light gray	Light gray
28	Light gray	Light gray	Light gray	Light gray
29	Dotted	Dark	Dotted	Light gray
30	Light gray	Light gray	Light gray	Light gray

Columns represent results of a diagnostic tool each: UPDRS III, neurological examination; TCS, transcranial sonography;  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT, Single Photon Emission Computed Tomography with  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT. Rows represent subjects; cells represent individual results.

Test results are indicated by the shading/patterns of cells: light gray = normal, dotted = borderline (UPDRS III: 3 to 5 points; SPECT: >1.5 standard deviations [SD] below mean normal values), dark = pathological (UPDRS III: >5 points; TCS: hyperechogenicity; SPECT: >2 SD below mean normal values). White areas indicate that the test had not been performed. IPD = patient who developed IPD. Please see text for details on individual patients.

## Abstract

# Wearing-off 現象のみられるパーキンソン病患者の発汗

## Sweating in Parkinsonian Patients with Wearing-Off

\*.\*\*Ville Pursiainen, MD, Tarja H. Haapaniemi, MD, PhD, Juha T. Korpelainen, MD, PhD, Kyösti A. Sotaniemi, MD, PhD, and Vilho V. Myllylä, MD, PhD

\*Department of Neurology, Peijas Hospital, Vantaa, Finland

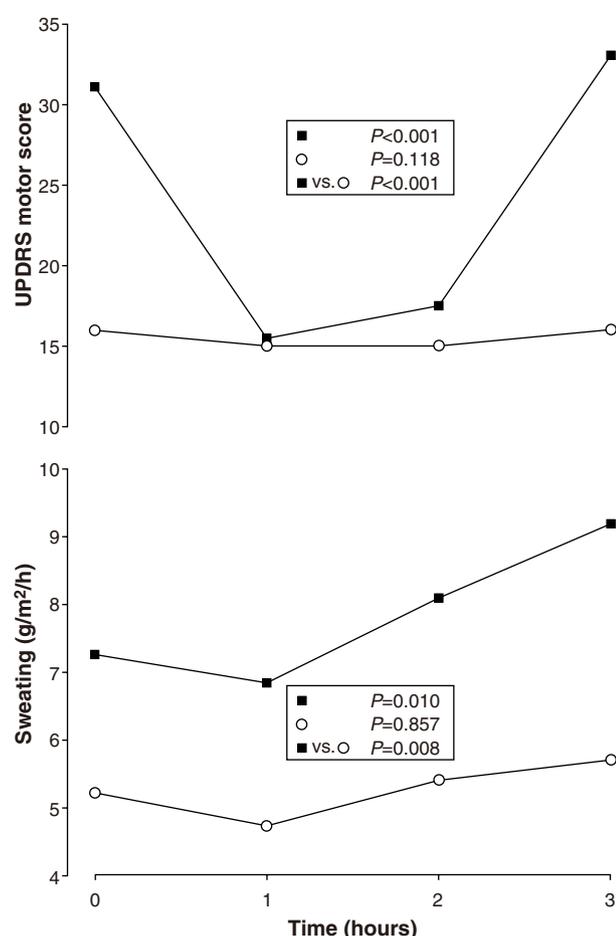
\*\*Department of Neurology, Oulu University Hospital, Oulu, Finland

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者には自律神経系障害が多くみられる。以前の研究において、一部の非運動症状は運動症状とともに変動する可能性が示唆されているが、運動症状と発汗の相関関係はこれまでに検討されていない。本研究では、wearing-off 現象による motor fluctuation が認められる PD 患者 16 例と motor fluctuation が認められない PD 患者 15 例において、3 カ所 (右手, 左手, 胸部) の発汗量を蒸発計で測定した。測定は、朝の PD 治療薬の投与直前 (ベースライン) とその後 1 時間ごとに 4 時間後まで行った。患者の臨床状態は、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) の運動スコアに基づき、1 時間ごとに評価した。追跡調査を行った 4 時

間の間に発汗量は増加した。Wearing-off 現象のみられる患者では、UPDRS の運動スコアが最も高い時期 (off 期) において、発汗量が最大値に達した (最初に症状がみられた側の手 :  $p=0.007$ , 左手 :  $p=0.004$ , 右手 :  $p=0.034$ )。Wearing-off 現象のみられない患者では発汗量は変化しなかった。全観察期間の発汗量は、motor fluctuation のみられない患者よりも、motor fluctuation のみられる患者で有意に多かった [左手 ( $p < 0.001$ ), 右手 ( $p < 0.001$ ), 最初に症状がみられた手 ( $p = 0.008$ )]。本研究の結果、発汗が wearing-off 現象と関連して変動することが明らかになった。

*Movement Disorders* Vol. 22, No. 6, 2007, pp. 828-832

**Key Word** パーキンソン病, 発汗, motor fluctuation, 自律神経系



**FIG. 1.** UPDRS motor scores and sweating of the initially affected hand in patients with (■) and without (○) wearing-off. Values presented as medians. *P*-values calculated using the Friedman test (within groups tests) and General Linear Model for repeated measures (between groups tests).

**TABLE 2.** UPDRS motor scores and sweating ( $\text{g}/\text{m}^2/\text{hr}$ ) in patients with Parkinson's disease with ( $n=16$ ) and without ( $n=15$ ) wearing-off and healthy control subjects ( $n=16$ )

	With wearing-off	Without wearing-off	Healthy controls
UPDRS motor score			
Baseline	31 (22–36)	17 (11–19)	
Lowest UPDRS motor score	14 (11–20)	16 (10–18)	
Highest UPDRS motor score	33 (23–42)	17 (11–20)	
Sweating			
Initially affected hand			
At baseline	7.3 (4.8–9.1)	5.5 (4.3–9.1)	
At lowest UPDRS motor score	7.6 (5.3–9.5)	4.9 (4.3–9.3)	
At highest UPDRS motor score	8.9 (5.7–11.3) <sup>a</sup>	6.0 (4.0–8.8) <sup>b</sup>	
Left hand			
At baseline	7.3 (4.6–10.5)	6.0 (4.6–10.9)	5.5 (4.0–7.0)
At lowest UPDRS motor score	6.4 (4.6–9.2)	5.5 (4.3–10.3)	
At highest UPDRS motor score	8.4 (6.1–11.0) <sup>a,c</sup>	6.2 (4.3–9.2) <sup>b</sup>	
Right hand			
At baseline	6.1 (4.2–7.8)	5.9 (3.6–11.9)	5.5 (4.0–7.0)
At lowest UPDRS motor score	6.0 (3.9–9.6)	6.3 (4.6–10.0)	
At highest UPDRS motor score	8.0 (5.0–12.5) <sup>d,e</sup>	6.0 (4.5–9.4)	
Chest			
At baseline	3.6 (3.0–6.7)	3.4 (3.0–4.0)	
At lowest UPDRS motor score	3.7 (3.1–6.4)	3.2 (2.3–4.3)	
At highest UPDRS motor score	4.6 (2.7–8.2)	2.3 (3.4–4.3)	

Values are presented as medians (interquartile range).

<sup>a</sup>*P* < 0.01 comparing values at highest and lowest UPDRS motor score with each other (Wilcoxon).

<sup>b</sup>*P* < 0.05 for comparison between patients with and without wearing-off (Mann–Whitney U).

<sup>c</sup>*P* < 0.01 for comparison between PD patients and the healthy controls (Mann–Whitney U).

<sup>d</sup>*P* < 0.05 comparing values at highest and lowest UPDRS motor score with each other (Wilcoxon).

<sup>e</sup>*P* < 0.05 for comparison between PD patients and the healthy controls (Mann–Whitney U).

UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

## Abstract

# 若年発症型の一次性頸部ジストニア

## The Entity of Young Onset Primary Cervical Dystonia

\*Vasiliki Koukouni, MD, Davide Martino, MD, Gennarina Arabia, MD, Niall P. Quinn, MD, and Kailash P. Bhatia, MD

\*Sobell Department of Motor Neuroscience and Movement Disorders, Institute of Neurology, University College London, London, United Kingdom

一次性頸部ジストニアは通常、成人に発症し、50代および60代での症状発現が多い。若年発症型（28歳未満）はまれである。本稿では、頸部ジストニアが主症状であり、28歳未満で発症した患者76例について報告する。患者の男女比は1.24:1であり、平均発症年齢は21歳（3～28歳）であった。患者の26.3%では、振戦および／またはジストニアの家族歴が認められた。また、患者の23.7%にはうつ病および不安発作があり、17.1%では頸部の損傷または手術の既往歴が認められた。23例（30.3%）は発症後5年以内に自然に部分寛解または完全寛解に至ったが、全例で再発がみ

られた。これらの患者にみられた頸部ジストニアは主として回旋型の斜頸であった。患者の30%には頸部以外のジストニアおよび隣接部位の振戦が認められたが、下肢に進展した患者は1例のみであった。DYT1遺伝子の検査を受けた15例の患者はいずれも陰性であった。患者の74%はボツリヌス毒素注射に対して良好な反応を示したが、L-ドパ製剤の投与を受けた患者13例では、いずれも有用な効果が得られなかった。若年発症型一次性頸部ジストニアに特有の所見について考察する。

*Movement Disorders* Vol. 22, No. 6, 2007, pp. 843-847

**Key Word** 一次性頸部ジストニア, 斜頸, 若年発症型

**TABLE 1.** Summary of demographic, clinical details, and investigations of 76 patients with young onset cervical dystonia

Demographic, clinical details, and investigations	No of patients
Total number of patients	76
Male	42 (55.3) <sup>a</sup>
Female	34 (44.7)
Age of onset (years)	21.03 (SD ± 5.8)
Family history of tremor and/or dystonia	20 (26.3)
Past medical history	
Depression and/or anxiety attacks	18 (23.7)
Injury or surgery involving the neck ≤12 months before onset	13 (17.1)
Other	9 (11.8)
Onset	
Head turning	57 (75)
Head turning and pain	17 (22.4)
Head tremor	13 (17.1)
Pain	6 (7.9)
Course	
Stable	25 (32.9)
Stable after an initial deterioration	17 (22.4)
Deterioration after a period of stability	8 (10.5)
Remissions	23 (30.3)
Type of cervical dystonia	
Torticollis	67 (87.2)
Torticollis + laterocollis	15 (19.7)
Torticollis + retro/anterocollis	13 (17.1)
Laterocollis	4 (5.3)
Retro/anterocollis	3 (3.9)
Side of torticollis/laterocollis	
Left	40 (52.6)
Right	31 (41.9)
Other sites of dystonia	23 (30.26)
Arm tremor	10 (13.2)
Arm dystonia	10 (13.2)
Blepharospasm	1 (1.3)
Axial dystonia	1 (1.3)
Generalized dystonia	1 (1.3)
Investigations	
MRI/CT	34 (44.7)
DYT1	15 (19.734)
	negative: 15 (100)
Treatment	
L-Dopa	13 (17.1) resp <sup>b</sup> : 0
Trihexyphenidyl	40 (52.6) resp: 4 (10)
Benzodiazepines	26 (43.2) resp: 10 (38.5)
Botulinum toxin	56 (73.7) resp: 43 (76.8)

<sup>a</sup>Values in parentheses are in percentages.

<sup>b</sup>Resp: response.

## Abstract

# パーキンソン病における STN-DBS 後の 長期認知機能プロフィールと認知症の発生率

Long-Term Cognitive Profile and Incidence of Dementia After STN-DBS in Parkinson's Disease

\*Selma Aybek, MD, Aline Gronchi-Perrin, Alexandre Berney, MD, Sabina Catalano Chiuvé, Jean-Guy Villemure, MD, Pierre R. Burkhard, MD, and François J.G. Vingerhoets, MD

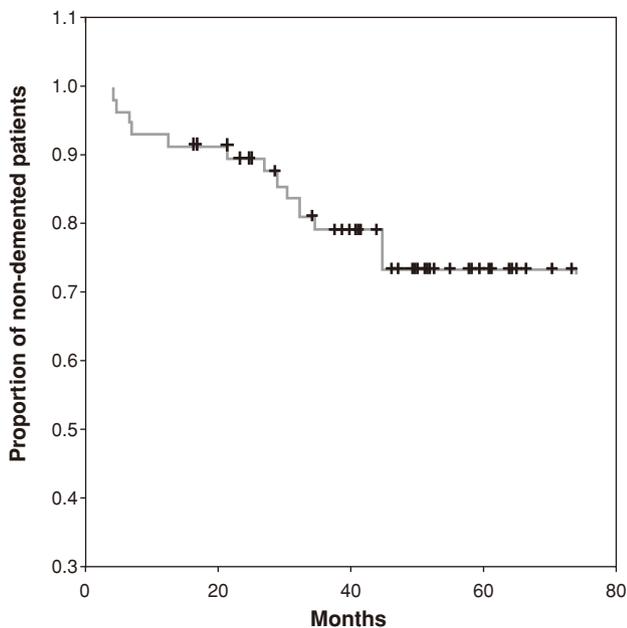
\*Service de Neurologie, CHUV, Lausanne, Switzerland

視床下核の深部脳刺激 (subthalamic nucleus deep brain stimulation; STN-DBS) は認知機能に影響を及ぼすと考えられてきたが、長期的な観察研究はこれまでに行われていない。本研究の目的は、STN-DBS 治療を受けたパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者コホートにおいて、長期的な認知機能プロフィールと認知症の発生率を評価することである。連続した患者 57 例を術後 3 年間にわたり、神経心理学検査を用いて前向きに評価した。認知症 (DSM-IV) の有無および UPDRS I ~ IV スコアを記録した。術後 3 年間で認知症となった患者は 24.5% であり (発生率は年間 1,000 例あたり 89 例)、この患者群では認知機能が 3 年間にわたって悪化し続け、認知症の基準を満たすま

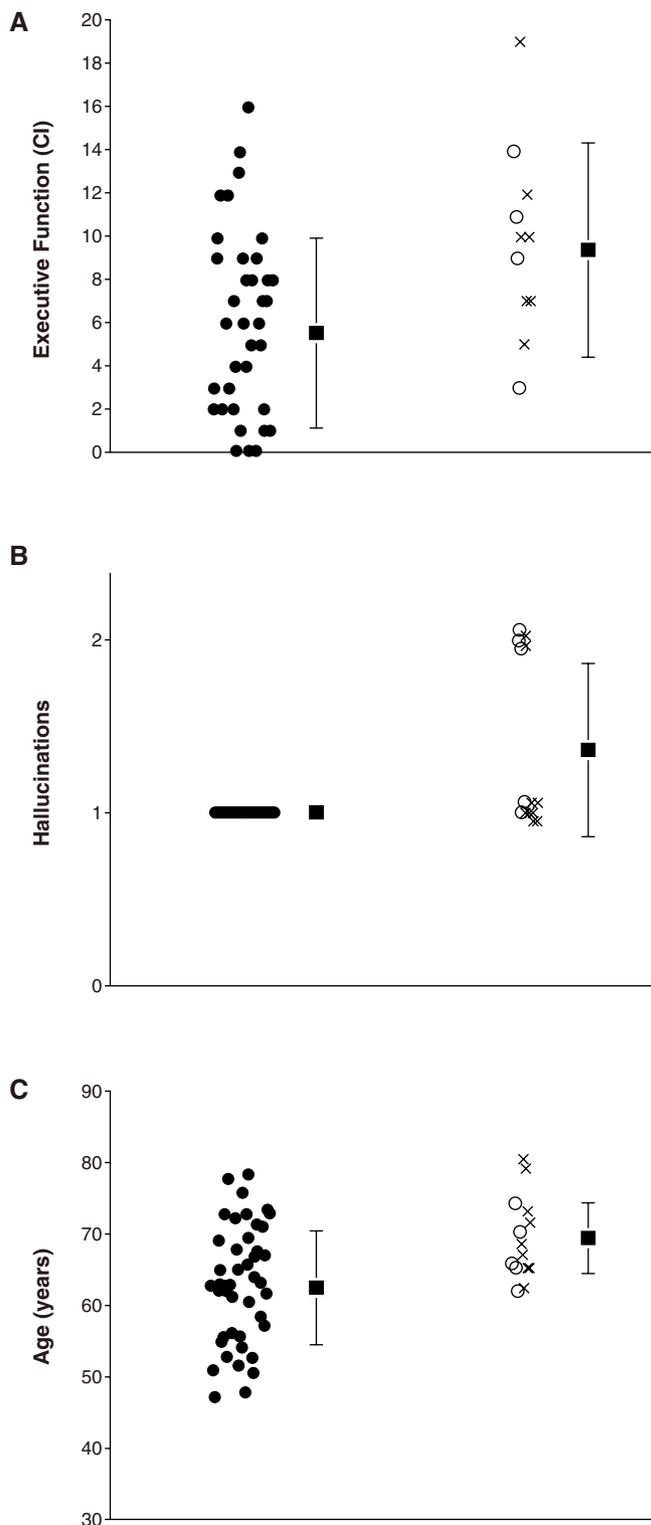
でになった (PDD 群)。残りのコホートは、経過観察期間全体を通して認知機能が安定していた (PD 群)。PDD 群と PD 群の術前の特徴を比較したところ、PDD 群は高齢であり ( $69.2 \pm 5.8$  歳,  $62.6 \pm 8$  歳)、幻覚がみられ、遂行機能スコアが不良 ( $10.1 \pm 5.9$ ,  $5.5 \pm 4.4$ ) であった。STN-DBS 後 3 年間における認知症の発生率は、内科的な治療を受けた患者で報告されたものと同様である。PDD 群でみられた認知症の発現に関する術前の危険因子は、内科的治療患者の場合と同様であった。これらの観察結果から、認知症の発症は STN-DBS の直接的影響というよりも、PD の自然な進展による二次的なものであることが示唆される。

*Movement Disorders* Vol. 22, No. 7, 2007, pp. 974-981

**Key Word** 認知症, 視床下部, DBS, パーキンソン病



**FIG. 2.** Kaplan-Meier curve of the incidence of dementia. y-axis: Proportion of PD without dementia; x-axis: Time course after the operation (months). Each step down represents one patient who developed dementia and each cross represents the time point of the last follow-up for each patient who did not develop dementia.



**FIG. 3.** Baseline findings associated with postoperative dementia. Patients who did not develop dementia (PD; black circles) are compared with those who developed it (PDD), at 6 months (white circles) or thereafter (crosses). (A) Baseline Executive function score; (B) Baseline Hallucination score; (C) Age at operation. Although means (black squares) and SD (error bars) lead to significant differences, there is a substantial overlap, preventing discrimination between the two groups. In addition, there is no difference between PDD developing dementia at 6 months and those developing it at 3 years.

## Abstract

# 心筋の交感神経変性は パーキンソン病の臨床型と相関する

Myocardial Sympathetic Degeneration Correlates with  
Clinical Phenotype of Parkinson's Disease

\*Jörg Spiegel, MD, Dirk Hellwig, MD, Georgios Farmakis, MD, Wolfgang H. Jost, MD,  
Samuel Samnick, PhD, Klaus Fassbender, MD, Carl-Martin Kirsch, MD, PhD, and Ulrich Dillmann, MD

\*Department of Neurology, Saarland University, D-66421 Homburg/Saar, Germany

特発性パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) は、主な運動症状に基づき、振戦優位型 (tremor-dominant type; TDT), 無動・固縮型 (akinetic rigid type; ART), 混合型 (mixed type; MT) の臨床サブタイプに分類される。本研究では、早期および進行した様々なサブタイプの PD において、MIBG シンチグラフィで測定した心筋の交感神経分布を比較した。PD 患者 102 例に MIBG シンチグラフィを施行した。Hoehn and Yahr (HY) で病期 I の患者は 57 例、病期 II は 22 例、病期 III および IV は 23 例であった。心筋の MIBG 集積を定量化するため、心/縦隔 (heart-to-mediastinum; H/M) カウント比を計算した。HY のすべての病期において、心筋の

MIBG 集積は、ART または MT の患者よりも TDT の患者で有意に高かった ( $p < 0.05$ , ANOVA)。また、HY の各病期において、心筋の MIBG 集積は、寡動 ( $p < 0.05$ , Spearman の相関) および固縮 ( $p < 0.05$ ) の重症度と有意に相関したが、静止時振戦または姿勢時振戦の重症度とは相関しなかった。心筋交感神経変性は寡動および固縮の重症度と有意な相関を示したことから、進行した PD および早期 PD のいずれにおいても、心筋交感神経変性と寡動・固縮症状は密接に連動することが示唆される。心筋交感神経変性とパーキンソン病の振戦の間には、このような相関は認められなかった。

*Movement Disorders* Vol. 22, No. 7, 2007, pp. 1004-1008

**Key Word** パーキンソン病, MIBG シンチグラフィ, 心筋交感神経変性

**TABLE 1.** Demographic data of patients

	H&Y stage 1	H&Y stage 2	H&Y stages 3 and 4	All stages
N	57	22	23	102
Females	25	7	14	46
Males	32	15	9	56
Age (range)	37–78	40–77	48–78	37–78
Age (mean SD)	57 ± 10	59 ± 10	63 ± 10	59 ± 10
UPDRS part III	10 ± 2	16 ± 4	37 ± 11	18 ± 12

H&Y stage = Hoehn and Yahr stage.<sup>20</sup> No patient was at H&Y stage 5. Due to the small case number of patients at H&Y stage 4 (n = 7) we combined the patients at H&Y stage 3 (n = 16) and H&Y stage 4 (n = 7) to one single group. N = number of patients. UPDRS part III = part III (motor part) of the Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS).<sup>12</sup> Antiparkinsonian medication had been stopped 12 hours before UPDRS scale was rated.

**TABLE 2.** Results

	H&Y stage 1	H&Y stage 2	H&Y stages 3 and 4	All stages	Control group
MIBG uptake	1.51 ± 0.29	1.41 ± 0.28	1.31 ± 0.23	1.45 ± 0.29	2.03 ± 0.12
MIBG ART patients	1.38 ± 0.28	1.25 ± 0.18	1.32 ± 0.27	1.33 ± 0.25	
MIBG MT patients	1.42 ± 0.26	n. p.	1.29 ± 0.16	1.40 ± 0.24	
MIBG TDT patients	1.72 ± 0.21	1.64 ± 0.34	n. p.	1.68 ± 0.25	
MIBG versus hypokinesia	r = -0.46; P < 0.001	r = -0.80; P < 0.001	r = -0.43; P < 0.05	r = -0.56; P < 0.001	
MIBG versus rigidity	r = -0.40; P < 0.01	r = -0.53; P < 0.05	r = -0.42; P < 0.05	r = -0.47; P < 0.001	
MIBG versus resting tremor	r = +0.25; P = 0.06	r = -0.13; P = 0.56	r = -0.14; P = 0.53	r = +0.06; P = 0.49	
MIBG versus postural tremor	r = +0.02; P = 0.91	r = +0.10; P = 0.66	r = -0.24; P = 0.27	r = -0.02; P = 0.80	

Unless otherwise declared, all values are represented as mean ± SD. MIBG uptake = myocardial MIBG uptake. MIBG ART patients = MIBG uptake of the ART patients; in the same manner MIBG MT patients and MIBG TDT patients. MIBG vs. hypokinesia = correlation between MIBG uptake and severity of hypokinesia; in the same manner MIBG vs. rigidity, MIBG vs. resting tremor, MIBG vs. postural tremor; n. p. = calculation of mean ± S.D. was not possible due to a low case number (n < 6).

## Abstract

# CERE-120 (ヒト neurturin 遺伝子を持つ AAV2 ベクター) の 線条体内注入により高齢サルの ドパミン作動性黒質線条体系の活性が増強される

Striatal Delivery of CERE-120, an AAV2 Vector Encoding Human Neurturin,  
Enhances Activity of the Dopaminergic Nigrostriatal System in Aged Monkeys

\*Christopher D. Herzog, PhD, Biplob Dass, PhD, James E. Holden, PhD, James Stansell III, Mehdi Gasmi, PhD,  
Mark H. Tuszynski, MD, PhD, Raymond T. Bartus, PhD, and Jeffrey H. Kordower, PhD

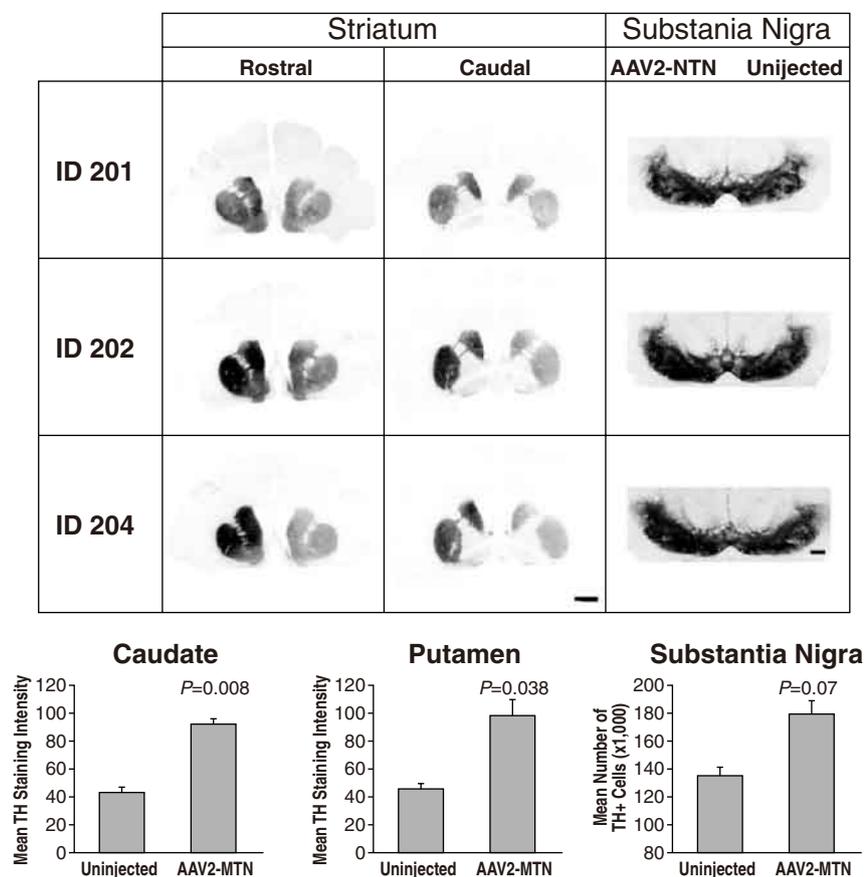
\*Ceregene, Inc., San Diego, California, USA

Neurturin (NTN) は中脳ドパミン作動性ニューロンの強力な生存因子である。CERE-120 はヒト NTN 遺伝子を持つアデノ随伴ウイルス 2 型 (adeno-associated virus type 2; AAV2) ベクター (AAV2-NTN) であり、現在、パーキンソン病の治療薬として開発が進められている。本研究では、黒質線条体のドパミンが不足する高齢サルモデルにおいて、AAV2-NTN の生物活性と安全性/忍容性を検討した。高齢アカゲザルの片側の尾状核と被殻に AAV2-NTN を注入し、注入していない側を各サルの対照とした。注入の 8 カ月後、黒質線条体系内に NTN の強い発現が観察された。4 カ月後および 8 カ月後の  $[^{18}\text{F}]$  DOPA PET 画像検査では、非注入側と比較した場合、注入側の線条体において  $[^{18}\text{F}]$  DOPA 集

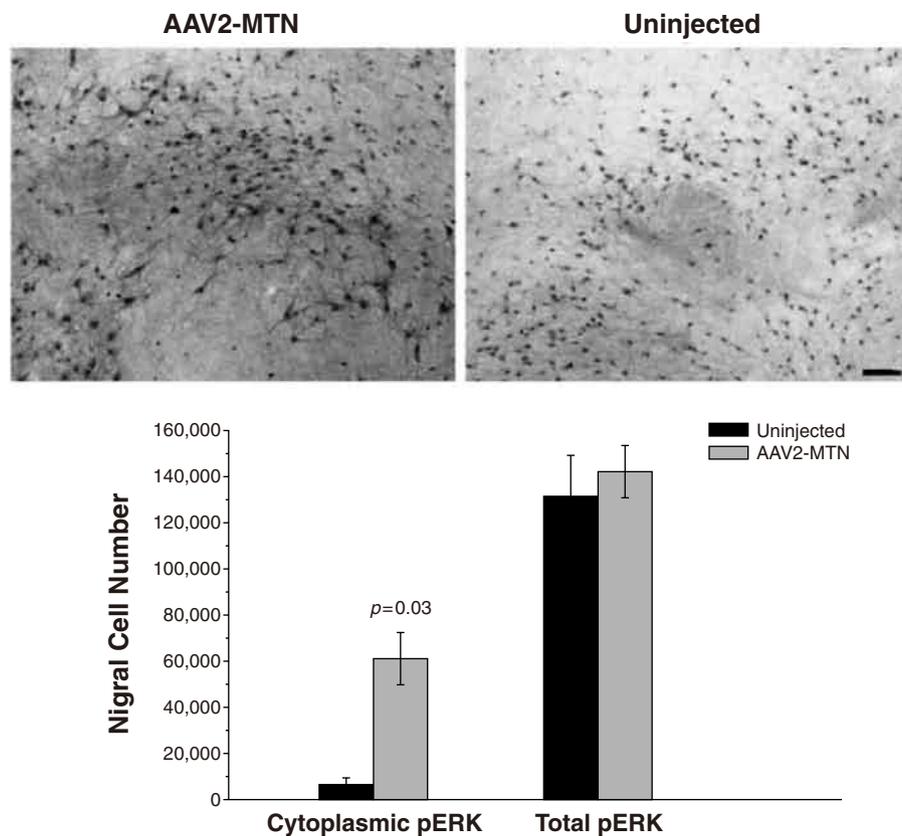
積が統計学的に有意に増加していることが明らかになった。また、注入の 8 カ月後、AAV2-NTN 注入側の線条体では非注入側と比較して、チロシン水酸化酵素免疫反応陽性線維の有意な増強とチロシン水酸化酵素免疫反応陽性細胞数の増加が観察された。また、黒質におけるリン酸化細胞外シグナル調節キナーゼの免疫反応性も、強く活性化されていた。組織病理学的分析では、AAV2-NTN の脳における有害な作用は認められなかった。総合的にこれらの結果は、ドパミン作動性黒質線条体系に対する NTN の神経栄養効果と一致し、また、パーキンソン病の治療における AAV2-NTN の有用性を支持するエビデンスを追加するものである。

*Movement Disorders* Vol. 22, No. 8, 2007, pp. 1124-1132

**Key Word** AAV2, 遺伝子治療, neurturin, CERE-120, パーキンソン病, GDNF



**FIG. 3.** Coronal sections through the striatum (left) and substantia nigra (right) of each animal illustrating enhanced labeling for TH in the AAV2-NTN injected hemisphere. Scale bar = 5.0 mm for striatal sections, and 0.1 mm for nigral sections ( $\times 10$ ). Quantitative analyses of mean TH staining intensity and mean number of TH positive cells in the substantia nigra are also presented.



**FIG. 5.** Photomicrographs illustrating enhanced cytoplasmic pERK 1/2 labeling in the substantia nigra of the AAV2-NTN injected hemisphere compared with the uninjected control side (Monkey 202; median response) and results from quantitative analysis of pERK 1/2 labeling in all animals (Mean  $\pm$  SEM).

## Abstract

# パーキンソン病におけるすくみ現象 (freezing) の予測因子： 患者 6,620 例の調査

Predictors of Freezing in Parkinson's Disease:  
A Survey of 6,620 Patients

\*Michael Macht, PhD, Yvonne Kaussner, MSc, Jens Carsten Möller, MD, Karin Stiasny-Kolster, MD,  
Karla Maria Eggert, MD, Hans-Peter Krüger, PhD, and Heiner Ellgring, PhD.

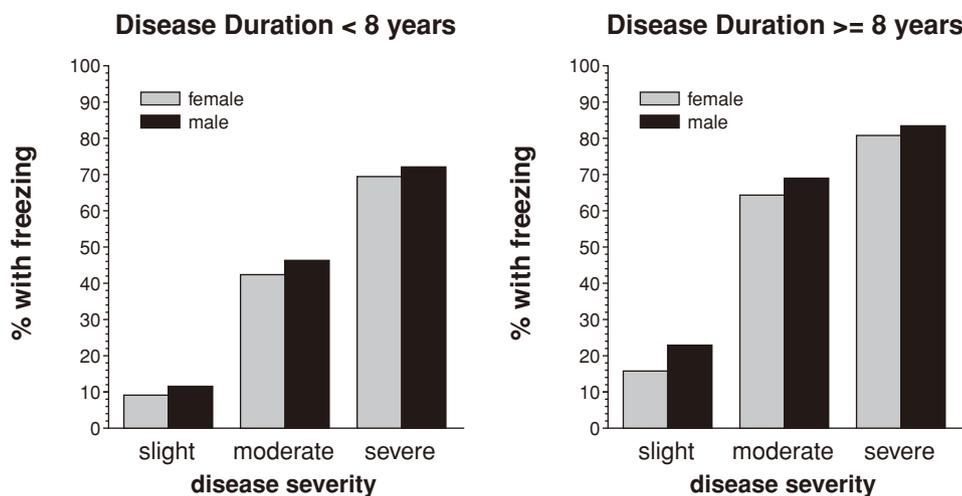
\*Department of Psychology, University of Würzburg, Würzburg, Germany

パーキンソン病患者 6,620 例の調査データを対象に、すくみ現象 (freezing) と年齢、性別、罹病期間、パーキンソン病の自覚的重症度、抗パーキンソン薬との関連について検討した。患者の 47% は、日頃から定期的にすくみ現象を経験していると報告した。ロジスティック回帰分析の結果、すくみ現象は長期の罹病期間および病期の進行と有意に関連することが明らかになった。すくみ現象のエピソードは女性よりも男性に多くみられ、レボドパ (L-ドパ) に加え、エンタカポン、アマンタジ

ンまたはドパミンアゴニストを服用している患者が多かった。一方、自身の主症状を振戦と考えている患者では、すくみ現象の報告頻度が低かった。L-ドパと併用される一般的な抗パーキンソン薬については、すくみ現象との負の相関は認められなかった。すくみ現象は、患者の生活の質 (quality of life) を著しく低下させることが広く知られており、また、今回のデータでも示されたように、運転免許をもつ患者では交通事故の原因にもなるため、適切な対処法を開発する必要がある。

*Movement Disorders* Vol. 22, No. 7, 2007, pp. 953-956

**Key Word** 遮断, 運動遮断 (motor block), 危険因子, 保護因子, 自動車事故



**FIG 1.** Proportion of patients reporting regular freezing episodes as a function of subjective disease severity, disease duration, and sex (n = 6,210).



ドパミン作動性パーキンソン病治療剤



**ビ・シフロール<sup>®</sup>錠** 0.125mg  
0.5mg

BI-Sifrol<sup>®</sup> Tablets 0.125mg・0.5mg (プラミペキソール塩酸塩水和物製剤)

劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品<sup>注)</sup>  
注)注意—医師等の処方せんにより使用すること

薬価基準収載

※「効能・効果」、「用法・用量」、「警告・禁忌を含む使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」等につきましては、添付文書をご覧ください。

製造販売

日本ベーリンガーインゲルハム株式会社

〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号  
資料請求先: メディカルアフェアーズ部 DIセンターグループ  
〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号 ThinkPark Tower  
☎ 0120-189-779 (受付時間: 9:00~18:00土・日・祝日・弊社休業日を除く)

 **Boehringer  
Ingelheim**



日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社